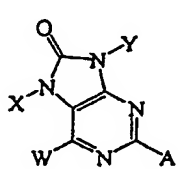


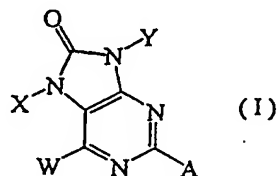
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類</b> C07D 473/00, A61K 31/52	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> WO99/28320  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年6月10日(10.06.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/05320  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年11月26日(26.11.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/350000 1997年12月3日(03.12.97) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 村田晃哉(MURATA, Teruya)(JP/JP) 〒595-0055 大阪府泉大津市なぎさ町3番1-1009号 Osaka, (JP) 増本 薫(MASUMOTO, Kaoru)(JP/JP) 〒572-0002 大阪府寝屋川市成田東が丘3番17号 Osaka, (JP) 近藤勝紀(KONDO, Katsunori)(JP/JP) 〒564-0002 大阪府吹田市岸部中1丁目6番5-102号 Osaka, (JP)	<b>(73) 代理人</b> 古川 清(FURUKAWA, Kiyoshi)(JP/JP) 〒520-0531 滋賀県滋賀郡志賀町小野水明2丁目12番地4 Shiga, (JP) 岡 眞(OKA, Makoto)(JP/JP) 〒567-0011 大阪府茨木市高田町17番26号 Osaka, (JP) 弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54)Title:</b> 2-ARYL-8-OXODIHYDROPURINE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME, AND INTERMEDIATES THEREOF  <b>(54)発明の名称</b> 2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体  <div style="text-align: center;"> (1)</div> <b>(57) Abstract</b> 2-Aryl-8-oxodihydropurine derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof. These compounds are useful as remedies and preventives for diseases associated with anxiety (neurosis, psychophysiologic disorder, anxiety disorder, etc.), central diseases such as depression and epilepsy and circulatory diseases such as angina pectoris and hypertension. In said formula, A represents optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl; and either X or Y represents [Q]:-CH(R <sup>3</sup> )CON(R <sup>1</sup> )(R <sup>2</sup> ).		

## (57)要約

下記式 (I)



(式中、Aは非置換もしくは置換フェニルまたは非置換もしくは置換ヘテロアリール；XおよびYのいずれか一方は、式〔Q〕： $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{CON}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ で表される基を意味する。)で表される2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。該化合物は不安関連疾患（神経症、心身症、不安障害、およびその他）、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	ML モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明 細 書

2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体、その製造方法、  
それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体

5

技術分野

本発明は、末梢型ベンゾジアゼピン受容体に選択的に作用する新規な2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体、更に詳しくはプリン環の7位または9位に酢酸アミド部分を有する2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体、  
10 その製造方法、それを含有する医薬組成物および該化合物の中間体に関する。

背景技術

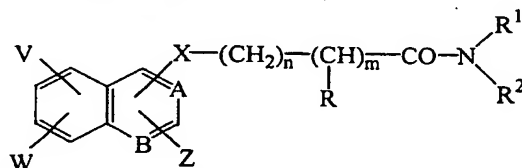
ヒトを含む哺乳類の組織には、3つのベンゾジアゼピン(以下、「BZ」と略記することもある)認識部位があり、それぞれ「中枢型( $\omega_1$ ,  $\omega_2$ )」および「末梢型( $\omega_3$ )」ベンゾジアゼピン受容体と称されている(以下、それぞれ「BZ $\omega_1$ 受容体」、「BZ $\omega_2$ 受容体」および「BZ $\omega_3$ 受容体」と称することもある)。  
15 このうち、中枢型BZ受容体は中枢神経の $\gamma$ -アミノ酪酸(以下、「GABA」と称することもある) $_A$ -BZ受容体-C1-イオンチャンネル複合体上に存在するBZ系化合物の結合部位であるのに対し、末梢型BZ受容体は、中枢、末梢の組織や器官に広く分布している(脳、腎臓、肝臓、心臓等)。特に、副腎や睾丸等の内分泌系臓器や肥満細胞、リンパ球、マクロファージ、血小板等の生体炎症  
20 免疫機構に深く関わる細胞には末梢型BZ受容体が高密度に存在することから、最近、その生理的役割への関心が高まっている。一方、脳の末梢型BZ受容体はグリア細胞のミトコンドリア膜に多く存在し、コレステロールのミトコンドリア膜内への取り込みに関与し、プレグネノロンを経てニューロステロイドと称されるプロゲステロンやアロプレグナノロン等への生合成経路に影響を与えると考え  
25 られている。従って、末梢型BZ受容体を刺激すると、脳内でのニューロステロイドの生成が促進され、これらのステロイドがGABA $_A$ -BZ受容体-C1-イオンチャンネル複合体上に存在するニューロステロイド認識部位(ベンゾジア

ゼピン受容体とは異なる部位)に結合してC l イオンチャネル開口過程に影響を与えと考えられている[Romeo, E. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978 (1992)参照]。

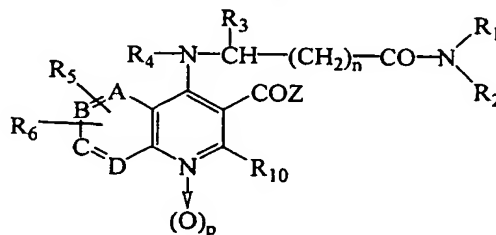
非B Z骨格を有し、末梢型B Z受容体に対して選択的に親和性を示す化合物は、  
特開昭58-201756号公報(=EP-A-94271)で報告されて以来、  
特許出願等において相当数報告されているが、医薬品として実用化されている化合物はない。

非B Z骨格を有し、末梢型B Z受容体に対して選択的親和性を示す化合物としては、例えば次のものが知られている。

特開昭62-5946号公報[USP-4788199、EP-A-205375(パテントファミリー)]には、下記式で表されるアミド類が末梢型B Z受容体類と結合し、抗不安剤、鎮痙剤および抗狭心症剤、並びに免疫欠損症状の治療薬として有用であると記載されている。

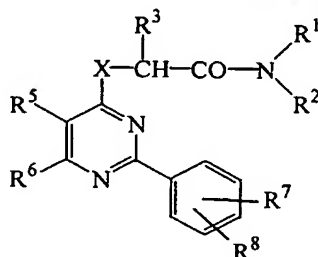


特開平2-32058号公報(=EP-A-346208、USP-5026711)には、下記式で表される4-アミノ-3-カルボキシキノリン類がインビトロおよびインビボで末梢型B Z受容体に対し親和性を有し、ヒトの心臓血管疾患の防止および治療、または抗アレルギー薬として、および感染症状の予防もしくは治療、または不安症状の治療に使用できると記載されている。



WO 96-32383号公報には、下記式で表される酢酸アミド誘導体が  $\text{BZ}\omega_3$  受容体に選択的に作用すると共に抗不安作用や抗リウマチ作用を有し、不安関連疾患や免疫疾患の治療に使用できると記載されている。

5



10

[式中、Xは—O—または—NR<sup>4</sup>—を意味し、

R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、

R<sup>2</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基等を意味し、

15

R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、

R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基等を意味し、

R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシ(低級)アルキル基、非置換もしくは置換ベンジルオキシ(低級)アルキル基、アシルオキシ(低級)アルキル基、低級アルコキシ(低級)アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ

20

低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、アミノ(低級)アルキル基、ニトロ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、カルボキシル基、保護されたカルボキシル基、カルボキシ(低級)アルキル基または保護されたカルボキシ(低級)アルキル基を意味し、

R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基または非置換もしくは

25

置換フェニル基を意味するか、或いはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になって—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(ここにおいて、nは3、4、5または6を意味する)を形成し、

R<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、

シアノ基またはニトロ基を意味し、

R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する]

#### 発明の開示

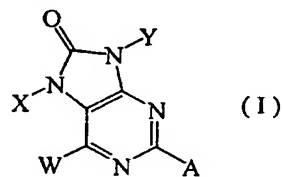
5 本発明者らは、BZω<sub>3</sub>受容体に選択的かつ強力に作用する化合物を得るべく鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表される2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体がこの目的に合致することを見だし、本発明を完成した。

本発明は、BZω<sub>3</sub>受容体に選択的かつ強力に作用する新規な2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体、更に詳しくはオキシジヒドロプリンの7位または9位に酢酸アミド部分が結合した2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体を提供することを目的とする。殊に本発明は、抗不安作用を有する有用な化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供する

10 ことを目的とする。また、本発明は、該化合物を製造するための中間体を提供することを目的とする。これらの目的および他の目的および利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

本発明によれば、下記式(I)で表される2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体およびその製薬学的に許容される酸付加塩、その製造方法、および該化合物を含有する医薬組成物、

20

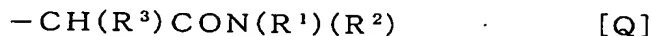


25

[式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基を意味し、

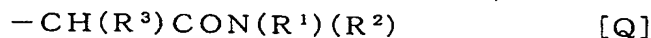
Xは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、カルバモイル基、ジ

(低級)アルキルカルバモイル基または下記式[Q]で表される基を意味し、



(式中、 $\text{R}^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、 $\text{R}^2$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換ヘテロアリアル基を意味するか、或いは $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は隣接する窒素原子と一緒になって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、 $\text{R}^3$ は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)

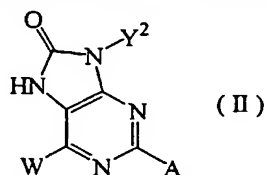
$\text{Y}$ は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または下記式[Q]で表される基を意味し、



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は前掲に同じものを意味する)

$\text{A}$ は非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリアル基を意味する。但し、上記式(I)において $\text{X}$ および $\text{Y}$ のいずれか一方は上記式[Q]で表される基であり、他方はそれぞれ式[Q]以外の前掲 $\text{X}$ および $\text{Y}$ と同じ基である]

並びに下記式(II)で表される中間体が提供される。



[式中、 $\text{Y}^2$ は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、 $\text{A}$ および $\text{W}$ は前掲に同じものを意味する]

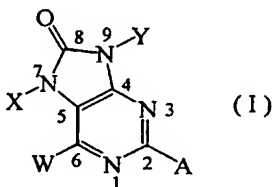
式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される酸付加塩とは、酸付加塩を形

成し得るに十分な塩基度を有する場合の式(I)の化合物の製薬学的に許容される酸付加塩を意味し、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

式(I)で表される化合物およびその中間体である式(II)の化合物並びにこれらの酸付加塩は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

式(I)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生ずることがある。従って、式(I)の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。

本発明の2-アリールー8-オキシジヒドロプリン誘導体は、下記式に示すようにプリン環の位置番号が付与され、本明細書においてはこの位置番号に従って命名する。



(式中、A、W、X、およびYは前掲に同じものを意味する)

本明細書における用語を以下に説明する。

低級アルキル基および低級アルキル部分は、特に断らない限り炭素数1～6のものを意味し、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられるが、低級アルキル基としては炭素数1～4のものが好ましい。「低級アルコキシ基」とは炭素数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシが挙げられる。「低級アルケニル基」とは、1-2位間以外に二重結合を1個有す



る炭素数3～6のものを意味し、例えば、アリル、2-ブテニルが挙げられる。

「シクロアルキル基」とは炭素数3～8のものを意味し、具体例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。「シクロアルキル(低級)アルキル基」とは、上記

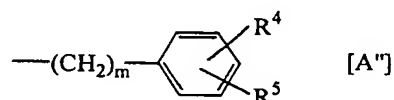
5 「シクロアルキル基」が置換している炭素数1～4のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。「ヒドロキシ(低級)アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。「モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基」とは、炭素数1～4のアルキル基が1個または2個置換しているアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルメチルアミノが挙げられる。

15 「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ、シアノおよびニトロから選ばれる1個または2個で置換されていてもよいフェニル基を意味し、例えば、フェニル；2-、3-または4-クロロフェニル；2-、3-または4-ブロモフェニル；2-、3-または4-フルオロフェニル；2,4-ジクロロフェニル；2,4-ジブロモフェニル；2,4-ジフルオロフェニル；2-、3-または4-メチルフェニル；2-、3-または4-メトキシフェニル；2-、3-または4-トリフルオロメチルフェニル；2-、3-または4-ヒドロキシフェニル；2-、3-または4-アミノフェニル；2-、3-または4-メチルアミノフェニル；2-、3-または4-ジメチルアミノフェニル；2-、3-または4-シアノフェニル；2-、3-または4-ニトロフェニルが挙げられる。

25 「非置換もしくは置換フェニル基(低級)アルキル基」とは、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ、シアノおよびニトロから選ばれる1個または

2個で置換されていてもよいフェニル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基を意味し、例えば、ベンジル；2-、3-または4-クロロベンジル；2-、3-または4-プロモベンジル；2-、3-または4-フルオロベンジル；2, 4-ジクロロベンジル；2, 4-ジプロモベンジル；2, 4-ジフルオロベンジル；2-、3-または4-メチルベンジル；2-、3-または4-メトキシベンジル；2-、3-または4-トリフルオロメチルベンジル；2-、3-または4-ヒドロキシベンジル；2-、3-または4-アミノベンジル；2-、3-または4-メチルアミノベンジル；2-、3-または4-ジメチルアミノベンジル；2-、3-または4-シアノベンジル；2-、3-または4-ニトロベンジル；フェネチル；2-(4-クロロフェニル)エチルが挙げられる。

後記式[A"]：



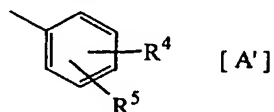
で表される基の具体例としては、上記「非置換もしくは置換フェニル基」および上記の「非置換もしくは置換フェニル基」で置換されている炭素数1および2のアルキル基をそのまま挙げるができるが、好適な具体例としては、フェニル；4-または3-クロロフェニル；4-または3-プロモフェニル；4-または3-フルオロフェニル；4-メトキシフェニル；4-トリフルオロメチルフェニル；4-ヒドロキシフェニル；ベンジル；2-、3-または4-クロロベンジル；4-プロモベンジル；3-または4-フルオロベンジル；4-メチルベンジル；4-メトキシベンジル；4-トリフルオロメチルベンジル；4-ヒドロキシベンジル；フェネチル；2-(4-クロロフェニル)エチルが挙げられる。

「非置換もしくは置換ヘテロアリアル基」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1個含む5員環ないし6員環の単環性ヘテロアリアル基または5員環ないし6員環の二環性ヘテロアリアル基を意味し、例えば2-、3-または4-ピリジル；5-メチル-2-ピリジル；2-または3-チエニル；2-または

3-フリル；2-、4-または5-ピリジニル；2-または3-ピラジニル；  
1-ピラゾリル；2-イミダゾリル；2-チアゾリル；2-イソキサゾリル；5-  
メチル-3-イソキサゾリル；キノリル；イソキノリルが挙げられる。

本発明の化合物のうちで好適なものは、式(I)において、Aが下記式[A']

5

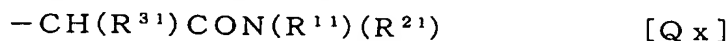


(式中、R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、  
トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキ  
10 ルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、  
低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)  
で表される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり、W、XおよびY  
が前掲に同じものである化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げ  
られる。

15

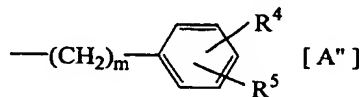
本発明の化合物のうちで更に好適なものは、式(I)において

(a) Xが下記式[Q<sub>x</sub>]で表される基



[式中、R<sup>11</sup>は低級アルキル基を意味し、R<sup>21</sup>は低級アルキル基または下記式  
[A'']

20



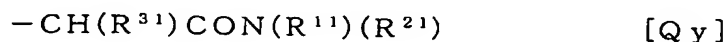
(式中、R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、  
トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキ  
ルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン原子、  
25 低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味し、mは0、1ま  
たは2を意味する)

で表される基を意味するか、或いはR<sup>11</sup>およびR<sup>21</sup>は隣接する窒素原子と一緒に  
なって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジ

ン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、  
 $R^{31}$ は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]であり、

Yが水素原子または低級アルキル基であるか、或いは

- 5 (b) Xが水素原子、低級アルキル基またはカルバモイル基であり、Yが下記式  
 [Q y]で表される基



(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は前掲と同じものを意味する)

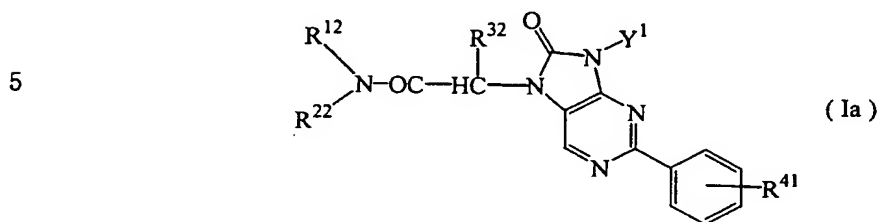
- であり、Aは前記式[A']で示される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル  
 10 基であり、Wは前掲と同じものである化合物およびその製薬学的に許容される酸  
 付加塩が挙げられる。

一層好適な化合物は、式(I)において、

- (a) Xが前記式[Q x]で示される基(式中、 $R^{11}$ がメチル基、エチル基、プロ  
 15 ピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、 $R^{21}$ がエチル基、プロピル基、  
 イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメ  
 チルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、  
 メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基であ  
 り、 $R^{31}$ は前掲と同じである)であり、Yが水素原子、メチル基またはエチル基  
 であるか、或いは

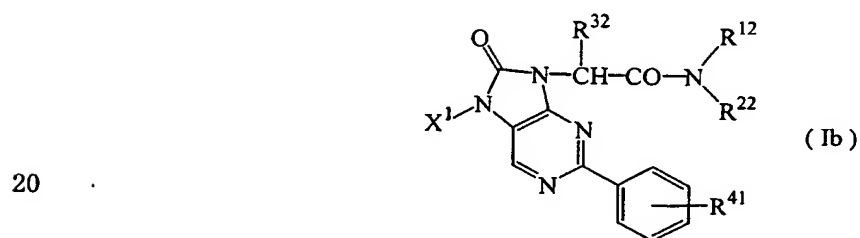
- 20 (b) Xが水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基または  
 ブチル基であり、Yが前記式[Q y]で示される基(式中、 $R^{11}$ がメチル基、エチ  
 ル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、 $R^{21}$ がエチル基、  
 プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、ト  
 リフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基また  
 25 はハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベ  
 ンジル基であり、 $R^{31}$ は前掲と同じである)であり、Aは前記式[A']で示され  
 る基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基であり、Wは前掲と同じものであ  
 る化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

特に好適な化合物としては、下記式(I a)または(I b)で表される2-アリール-8-オキソジヒドロプリン誘導体およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。



10 (式中、R<sup>12</sup>およびR<sup>22</sup>は同一または異なって、エチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いはR<sup>12</sup>はメチル基、エチル基またはプロピル基を、R<sup>22</sup>はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、R<sup>32</sup>は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、Y<sup>1</sup>は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R<sup>41</sup>は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)、

15



25 (式中、X<sup>1</sup>は水素原子、メチル基、エチル基またはプロピル基を意味し、R<sup>12</sup>およびR<sup>22</sup>は同一または異なって、エチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いはR<sup>12</sup>はメチル基、エチル基またはプロピル基を、R<sup>22</sup>はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、R<sup>32</sup>は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、R<sup>41</sup>は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)

上記式(I a)および(I b)において、R<sup>3,2</sup>がそれぞれ水素原子である化合物がより好ましい。

特に好適な化合物の具体例としては、例えば次の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

- 5        N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、  
      8,9-ジヒドロ-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、  
      8,9-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-N-メチル-  
10       8-オキソ-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、  
      N-エチル-8,9-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-  
      8-オキソ-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、  
      7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド、  
15       7-エチル-7,8-ジヒドロ-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド、  
      N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド、  
      N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-N-メチル-7-メチル-8-オキソ-2-  
20       フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド、  
      N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミド、  
      N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-N-メチル-7-メチル-8-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミド。

- 25       本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて下記式で表される表1および表2の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

なお、本明細書の表1および表2並びに後記参考例および実施例において記載

の簡略化のために、次のような略号を用いることもある。


Me : メチル基

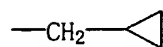
Et : エチル基

Pr : n-プロピル基

5 Bu : n-ブチル基

Pent : n-ペンチル基

 : シクロプロピル基

 : シクロプロピルメチル基

Bzl : ベンジル基

10 Ph : フェニル基

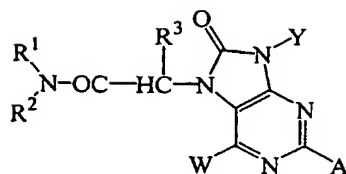
Py : ピリジル基

Fur : フリル基

Thi : チエニル基

15 従って、例えばPh-4-Clは4-クロロフェニル基、Ph-4-Fは4-フルオロフェニル基、2-Thiは2-チエニル基を表す。

表 1



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	Y	W
Et	Pr	H	Ph	Et	H
Et	Pr	-CH <sub>2</sub> OH	Ph	Me	H
Pr	Pr	H	Ph	Me	Me
Pr	Pr	H	Ph-3-F	Me	H
Pr	Pr	Me	Ph	Me	H
Pr	Pr	H	4-Py	Me	H
Pr	Pr	H	2-Fur	Me	Me
Pr	Pr	H	Ph-3-Cl	Me	Me
Me	Ph	H	Ph-3-F	Me	H
Me	Ph	Me	Ph	Me	H
Me	Ph	-CH <sub>2</sub> OH	Ph	Me	H
Me	Ph	H	Ph	Me	Me
Me	Ph	H	4-Py	Me	H
Me	Ph	H	3-Thi	Me	H
Me	Ph-3-F	H	Ph	Me	H
Me	Ph-4-Cl	H	Ph	Me	H



表 1 の続き




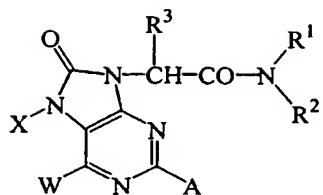
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	Y	W
Me	-CH <sub>2</sub> Ph	H	3-Py	Me	H
Me	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	Me	Me
Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	Me	H
-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	Me	H
Et	Ph	H	Ph		H
Et	Ph	H	Ph	-CH <sub>2</sub> - 	H
Et	Ph	H	Ph-4-F	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
Et	Ph	-CH <sub>2</sub> OH	Ph	Me	H
Et	Ph	H	Ph-2-F	Me	Me
Et	Ph	H	Ph-3-F	Me	H
Et	Ph	H	Ph-4-F	Me	Me
Et	Ph	H	4-Py	Me	H
Et	Ph-2-F	H	Ph	Me	Me
Et	Ph-3-F	H	Ph	Me	H
Et	Ph-4-OMe	H	Ph-4-F	Me	H
Et	Ph	H	Ph	Me	Me
Et	Ph	H	Ph-2-Cl	Me	H
Et		H	Ph	Me	H

表 2








R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	X	W
Et	Pr	H	Ph	-CONH <sub>2</sub>	H
Et	Pr	H	Ph-4-F	Me	H
Pr	Pr	Me	Ph	Me	H
Pr	Pr	H	Ph-4-F	Me	Me
Pr	Pr	H	Ph-3-F	$-\text{CH}_2-$ 	H
Pr	Pr	H	Ph	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me
Pr	Pr	-CH <sub>2</sub> OH	Ph	H	H
Pr	Pr	H	Ph-4-Cl	-CONH <sub>2</sub>	H
Pr	Pr	H	Ph-2-Cl	Me	H
Pr	Pr	-CH <sub>2</sub> OH	Ph-4-F	H	Me
Pr	Pr	H	3-Py	H	H
Pr	Pr	H	3-Thi	Me	H

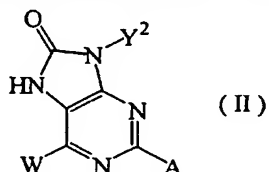
表 2 の続き

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	X	W
Pr	Pr	H	2-Fur	Et	Me
Me	Ph	H	Ph-4-F	H	H
Me	Ph-2-F	H	Ph	Me	H
Me	Ph-3-Cl	H	Ph	Me	H
Me	Ph	Me	Ph	Me	H
Me	Ph	H	Ph	Et	Me
Me	Ph	-CH <sub>2</sub> OH	Ph-3-F	Me	H
Me	Ph	H	Ph	-CONH <sub>2</sub>	H
Me	Ph	H	Ph	-CH <sub>2</sub> - 	Me
Me	-CH <sub>2</sub> Ph	H	4-Py	Et	H
Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	Et	H
Et	Ph-3-Cl	H	Ph-4-F	H	H
Et	Ph-4-F	H	Ph	H	H
Et	Ph	Me	Ph-4-Cl	H	H
Et	Ph	H	Ph-4-F	Me	H
Et	Ph	H	Ph	-CONH <sub>2</sub>	H
Et	Ph	H	3-Thi	H	H
Et	Ph	H	4-Py	Me	H
Pr	Ph	H	Ph-4-F	Me	H
Pr		H	Ph-4-Cl	Me	H
	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	Me	H
-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>2</sub> Ph	H	Ph	Me	H

本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

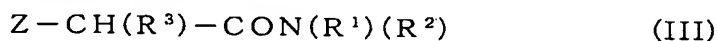
#### 製法(a)

式(I)において、Yが水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基である化合物は、下記式(II)



(式中、A、WおよびY<sup>2</sup>は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物と下記式(III)



(式中、Zは脱離原子または脱離基を意味し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

式(III)においてZで表される脱離原子または脱離基とは、反応条件下に式(II)の化合物のNH部分の水素原子と共にHZの形で脱離し得る原子または基を意味し、例えば、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

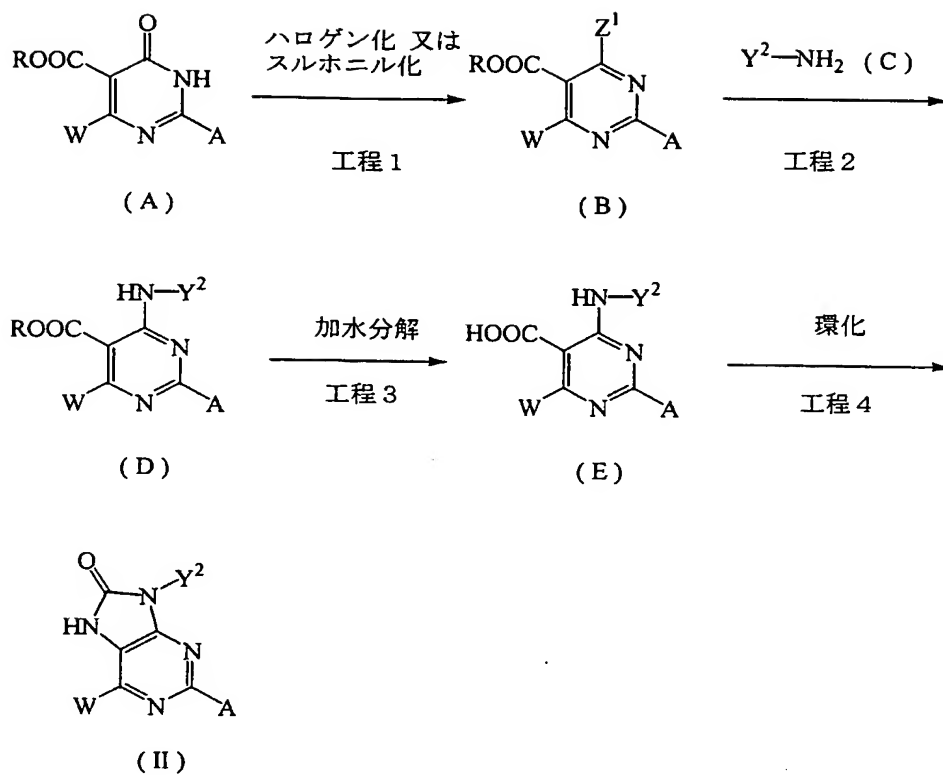
式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物との反応は、塩基の存在下、無溶媒下または適当な溶媒中で常圧または加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグリム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが

挙げられる。反応温度は通常約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは約 $10^{\circ}\text{C}$ ～約 $70^{\circ}\text{C}$ である。

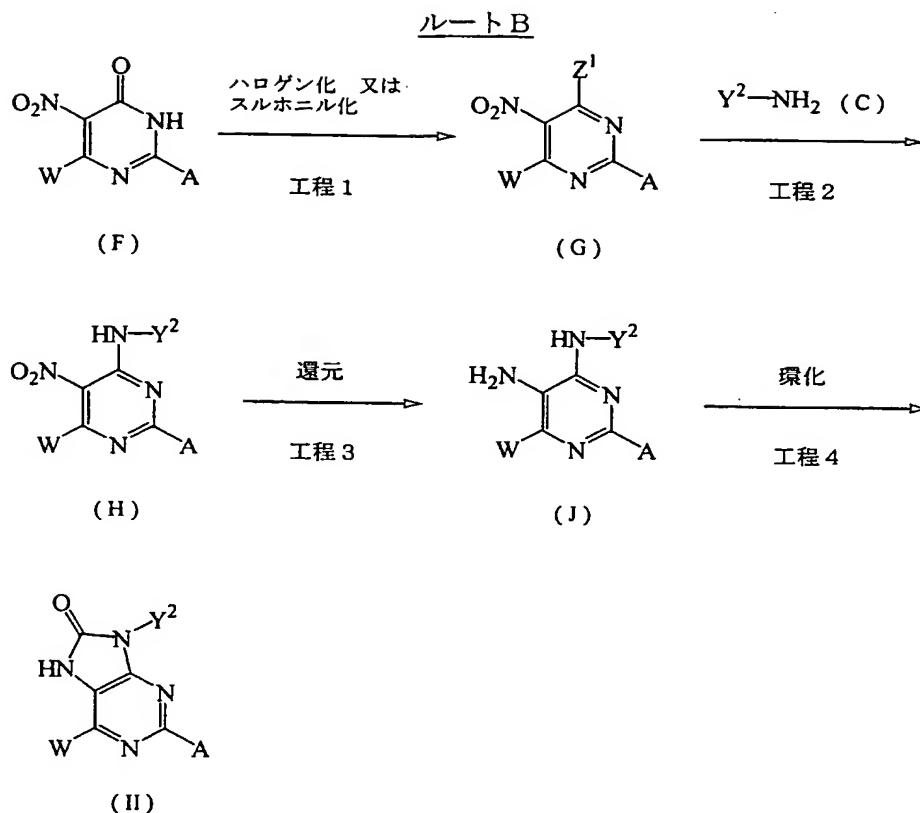
上記式(III)において $\text{R}^1$ および/または $\text{R}^3$ がヒドロキシ(低級)アルキル基である場合には、該ヒドロキシ(低級)アルキル基は加水素分解により脱離し得る保護基で保護されていることが望ましく、その保護基としては、例えば、ベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、3-ブロモベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシが挙げられる。これらの保護基は常法の加水素分解により容易にヒドロキシ基に変換することができる。また、後記製法(b)～(e)においても $\text{R}^1$ および/または $\text{R}^3$ がヒドロキシ(低級)アルキル基である場合には同様に保護したのち、脱保護することにより、所望の化合物に導くことが望ましい。

式(III)の化合物は、自体公知の方法、例えば、特開昭62-64号公報記載の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

原料化合物(II)は、例えば、下記ルートAまたはルートBで示される方法により製造することができる。

ルートA

(式中、Rは低級アルキル基を意味し、Z<sup>1</sup>はハロゲン原子またはp-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基またはアルカンスルホニルオキシ基を意味し、A、WおよびY<sup>2</sup>は前掲に同じものを意味する)



(式中、A、W、Y<sup>2</sup>およびZ<sup>1</sup>は前掲に同じものを意味する)

工程 1 : ハロゲン化またはスルホニル化

- 5      ハロゲン化は、例えば、式(A)または(F)の化合物とハロゲン化剤(例えば、オキシ塩化リン、三臭化リン)とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば、式(A)または(F)の化合物とスルホニル化剤(例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド)とを反応させることにより行われる。

10    工程 2 : アミノ化

式(B)または(G)の化合物と式(C)の化合物との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチ

ルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、式(C)化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約0℃～約200℃で、好ましくは約20℃～約100℃である。

10 ルートAの工程3：加水分解

本加水分解は常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、硫酸のような  
15 鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約20℃～100℃である。

ルートBの工程3：還元

20 本還元は常法に従って行うことができ、例えば、適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金等の触媒の存在下、水素と反応させることにより行われる。また、本還元反応は金属(例えば、スズ、亜鉛、鉄)または金属塩(例えば、塩化第一スズ)と酸(例えば、塩酸、酢酸)との組み合わせ或いは鉄または塩化第一スズ単独で行うこともできる。溶媒としては、例えば、エタノール、メ  
25 タノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフランが用いられる。反応温度は通常約0℃～約80℃であり、常圧または加圧下に行われる。



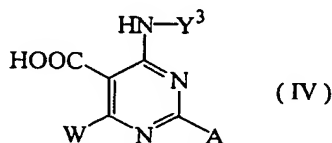
工程 4 : 環化

本反応は後記製法(b)または(c)で説明する方法と同じ方法により行うことができる。

- 出発物質(A)および(F)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法、  
 5 例えば、J. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952); Chem. Ber., 95, 937 (1962); J. Org. Chem., 29, 2887 (1964); J. Med. Chem., 35, 4751 (1992); J. Org. Chem., 58, 4490 (1993); Synthesis, 86 (1985) 並びに後記参考例 1、11 および 15 に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

製法(b)

- 10 式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(IV)



- 15 (式中、Y³は前記式[Q]で表される基を意味し、AおよびWは前掲に同じものを意味する)

で表される化合物にアジド化合物を反応させることにより製造することができる。

本反応で使用されるアジド化合物としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、ナトリウムアジドが挙げられる。

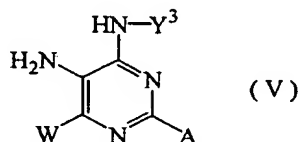
- 20 本反応は、塩基の存在下、無溶媒下または適当な溶媒中で常圧または加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としてはトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。  
 25 反応温度は通常約 10℃～約 150℃で、好ましくは約 30℃～約 120℃である。

原料化合物(IV)は、ルートAにおける式(C)の化合物がY³-NH₂であるものと式(B)の化合物を用い、前記ルートAに示した工程2および工程3の方法に

より製造することができる。さらに、原料化合物(IV)は前記ルートAの式(B)の化合物とアミノ酸類とを用い、ルートAの工程2の方法で置換アミノ基をピリミジン環の4位に導入した後、後記製法(e)に記載の方法でアミド化、さらに必要に応じてアルキル化を行うことによって製造することができ、具体的に後記参

#### 製法(c)

式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(V)



(式中、A、WおよびY<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味する)

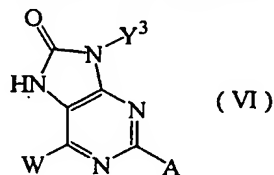
で表される化合物を尿素、カルボニルジイミダゾールまたは炭酸ジエチルと反応させるにより製造することができる。

15 本反応は、無溶媒下または適当な溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールが挙げられる。反応温度は通常約20℃～約250℃で、好ましくは約60℃～約220℃である。

20 原料化合物(V)は、ルートBにおける(C)の化合物がY<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub>であるものと式(G)の化合物とを用い、前記ルートBに示した工程2および工程3の方法で製造することができる。

#### 製法(d)

式(I)において、Xが水素原子および式[Q]で表される基以外の基であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、前記製法(b)で得られる下記式(VI)



(式中、A、WおよびY<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味する)

の化合物に、下記式(VII)



(式中、X<sup>2</sup>は水素原子および前記式[Q]で表される基以外の前記Xと同じ基であり、Zは前掲に同じものを意味する)

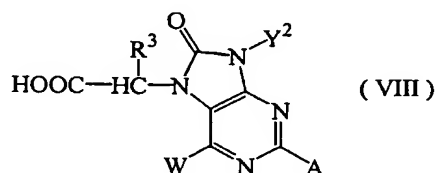
で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

本反応には製法(a)に記載した方法をそのまま使用することができる。

原料化合物(VII)は市販されているか、自体公知の方法で製造することができる。

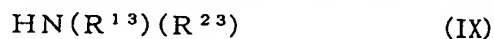
#### 10 製法(e)

式(I)において、Xが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(VIII)



(式中、A、R<sup>3</sup>、WおよびY<sup>2</sup>は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物またはその反応性誘導体と下記式(IX)



(式中、R<sup>13</sup>およびR<sup>23</sup>は水素原子またはそれぞれ前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で定義したものと同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、R<sup>13</sup>およびR<sup>23</sup>の一方が水素原子である場合には、さらに下記式(X)または(XI)



または



(式中、R<sup>24</sup>は低級アルキル基、シクロアルキル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、R<sup>14</sup>は低級アルキル基、低級アルケニル基、

シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、Zは前掲に同じものを意味する。但し、 $R^{13}$ が水素原子の場合には上記式(X)の化合物を反応させ、 $R^{23}$ が水素原子の場合には上記式(XI)の化合物を反応させるものとする)

5       で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

式(VIII)の化合物の反応性誘導体としては、例えば、低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミド  
10       エステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。  
15

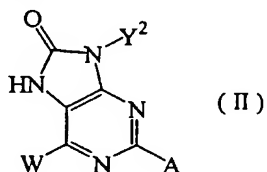
式(VIII)の化合物自体を用いる場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニル  
20       ホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートのような縮合剤の存在下に反応させることができる。

式(VIII)の化合物またはその反応性誘導体と式(IX)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセ  
25

トニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(IX)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物との反応で得られる生成物と、式(X)または式(XI)の化合物との反応は、前記製法(a)で述べた方法で行うことができる。

式(VIII)の化合物は、下記式(II)



(式中、A、WおよびY²は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物に下記式(XII)



(式中、R、R³およびZ¹は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を反応させた後、生成物を常法に従って加水分解することにより製造することができる。

本反応には前記製法(a)に記載した方法をそのまま使用することができる。

式(X)および式(XI)の化合物は市販されているか、或いは自体公知の方法により製造することができる。

本発明の化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

Wが低級アルコキシ基である式(I)の化合物は、式(I)の化合物においてWが

ハロゲン原子である化合物に金属低級アルキレートを反応させることにより製造  
することができ、具体的に実施例 4 6 に示す。

5 Wがモノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基である式(I)の化合物は、式(I)  
の化合物においてWがハロゲン原子である化合物にモノもしくはジ(低級)アルキ  
ルアミンを反応させることにより製造することができ、具体的に実施例 4 7 に示  
す。

10 式(I)においてフェニル基がヒドロキシ基で置換されている化合物は、式(I)  
においてフェニル基がメトキシ基で置換されている化合物を三臭化ホウ素または  
臭化水素で処理することにより製造することができ、具体的に実施例 1 7 4 に示  
す。

15 前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等  
の常法により単離・精製することができる。酸付加塩を形成するに十分は塩基度  
を有する場合の式(I)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより  
酸付加塩に導くことができる。また、式(I)の化合物の各種立体異性体は、クロ  
マトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

以下に本発明の代表的化合物の試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の  
特徴について説明する。

試験例 1：中枢型( $\omega_1$ ,  $\omega_2$ )および末梢型( $\omega_3$ )ベンゾジアゼピン受容体結合試  
験

20 B Z  $\omega_1$  および  $\omega_2$  受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Stephens, D.  
N. らの方法[J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 334-343 (1990)参照]に準拠し、  
B Z  $\omega_3$  受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Schoemaker, H の方法  
[J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 61-69 (1983)参照]に準拠して行った。

25  $\omega_1$ 、 $\omega_2$  および  $\omega_3$  受容体膜標品は 7 ~ 8 週令のウィスター系雄性ラットの  
小脳( $\omega_1$ )、脊髄( $\omega_2$ )または腎臓( $\omega_3$ )からそれぞれ以下の操作により調製した。

小脳または脊髄に 20 倍容の氷冷した緩衝液(50 mM トリス・クエン酸緩衝液、  
pH7.1)を加えホモジナイズした後、40,000g で 15 分間遠心した。得られた  
沈渣を同様の操作により 4 回洗浄後、-60℃で 24 時間凍結保存した。凍結沈

渣を融解後、緩衝液で洗浄・遠心して得られた沈渣を結合試験用緩衝液I(120mM塩化ナトリウム、5mM塩化カリウム、2mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウムを含む50mMトリスー塩酸緩衝液、pH7.4)に懸濁(1g組織湿重量/40ml)したものをBZ $\omega_1$ または $\omega_2$ 受容体膜標品として結合試験に用いた。一方、腎臓に20倍容の氷冷した結合試験用緩衝液II(100mM塩化ナトリウムを含む50mMリン酸ナトリウムーリン酸カリウム緩衝液、pH7.4)を加えホモジナイズした後、4重に重ねたガーゼで濾過した濾液を40,000gで20分間遠心した。得られた沈渣を緩衝液IIに懸濁(1g組織湿重量/100ml)したものをBZ $\omega_3$ 受容体膜標品として結合試験に用いた。

- 10 標識リガンドおよび非標識リガンドとしては、BZ $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験には[ $^3\text{H}$ ]フルマゼニル(Ro15-1788)[最終濃度( $\omega_1$ : 0.3nM)( $\omega_2$ : 1nM)]とフルニトラゼパム(最終濃度10 $\mu\text{M}$ )を、BZ $\omega_3$ 受容体結合試験には[ $^3\text{H}$ ]4'-クロロジアゼパム: 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-クロロフェニル)-2H-1,4-ジアゼピン-2-オン(Ro5-4864)(最終濃度0.5nM)とジアゼパム(最終濃度100 $\mu\text{M}$ )をそれぞれ用いた。インキュベーション条件は、BZ $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験では37℃で30分間、BZ $\omega_3$ 受容体結合試験では0℃で150分間行った。なお、BZ $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体結合試験はピキュクリン(bicuculline:最終濃度100 $\mu\text{M}$ )存在下に行った。

- 20 受容体結合試験は以下の操作手順で行った。各試験管に濃度既知の試験化合物、トリチウム標識リガンド、受容体膜標品および結合試験用緩衝液IまたはIIを加えて総量1mlの反応液とし、受容体膜標品の添加により反応を開始した。インキュベーション後、受容体に結合した標識リガンドをセルハーベスター(ブランドル社製、米国)を用い、ワットマンGF/Bグラスファイバーフィルター上に吸引濾過することで反応を停止した。直ちに、氷冷した緩衝液[ $\omega_1$ および $\omega_2$ では50mMトリスー塩酸緩衝液(pH7.7);  $\omega_3$ では緩衝液II]5mlで3回洗浄した。放射活性はフィルターをバイアルに移し、液体シンチレーションカクテル(ACS-II、アマシヤム社製、米国)10mlを加え、一定時間安置した後、シンチレーションカウンターで測定した。特異的結合量は同時に測定した非標識リガンド存在下に

おける非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。なお、試験化合物が標識リガンドの特異的結合量を50%抑制する濃度( $IC_{50}$ 値)はプロビット法で求めた。結果を表3に示す。なお、表5に示した実施例の化合物については、ベンゾジアゼピン $\omega_1$ および $\omega_2$ 受容体に対する値がすべて1000nM以上であった。



表 3

試験化合物	$\omega_3$ I C <sub>50</sub> (nM)	試験化合物	$\omega_3$ I C <sub>50</sub> (nM)
1 *	2.0	83	1.3
2	1.2	94	2.7
4	1.6	97	0.35
5	1.3	99	1.4
6	2.0	101	1.3
10	1.0	103	0.8
11	2.4	106	1.2
12	1.5	107	0.66
13	2.9	112	0.73
26	2.3	113	0.97
29	4.5	114	0.97
37	2.8	116	2.1
39	1.3	136	0.66
40	1.6	137	1.3
48	0.68	140	0.87
49	1.4	146	0.85
50	0.79	147	1.1
51	1.2	150	0.81
54	0.83	151	2.3
56	1.4	156	0.67
69	0.55	157	1.1
71	0.43	161	1.1
73	1.7	162	1.1
74	0.99	163	0.73
75	1.3	166	1.2
77	2.4	170	1.8
81	5.0	172	3.5

\* 実施例1の化合物を意味する(以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)。

表3に示した本発明の化合物はBZ $\omega$ <sub>3</sub>受容体に強力に結合する。これに対し、これらの化合物のBZ $\omega$ <sub>1</sub>およびBZ $\omega$ <sub>2</sub>受容体のIC<sub>50</sub>値が1000nM以上であることから、本発明の化合物がBZ $\omega$ <sub>3</sub>受容体に選択的で強力に結合することは明らかである。

5 試験例2：明・暗箱試験(抗不安作用)

Crawley, JとGoodwin, F. K.らの明・暗箱試験法[Pharmacol. Biochem. Behav., 13, 167-170 (1980)参照]に準拠し、試験化合物の抗不安作用の有無を検討した。

10 この明・暗箱試験は、マウスやラット等のげっ歯類が暗い場所を好む習性を利用し、不快環境である明るい場所での相対的滞留時間の増加を指標として薬物の抗不安作用を評価する有効でかつ簡便な行動薬理学的試験方法である。この方法では、コレシストキニン-B型の拮抗薬やベンゾジアゼピン系の薬物の多くが陽性効果を示す。

15 明・暗箱試験は、白熱電球により照度1700ルクスに照らされた透明アクリル板製の明箱(20×17×15cm)と黒色アクリル板製の暗箱(15×17×15cm)が連結し、その境にマウスが自由に移動できる関門(4.4×5.0cm)を設けた装置(35×17×15cm)を用いて行った。

20 試験には体重25～30gのStd-ddY系雄性マウスを1群10匹用いた。試験化合物の経口投与30分後にマウスを明箱の中央に置き、5分間の試験時間のうち明箱に留まっていた時間を測定し、全試験時間に対する明箱滞在時間の割合(明箱滞在率、%)を算出した。

試験化合物の抗不安作用効力は、明箱滞在率を統計的に有意(ダネット法、5%危険率)に増加させる最小有効量(MED)で表した。結果を表4に示す。

表 4

試験化合物	抗不安作用
	最小有効量(mg/kg)
1 *	0.001
2	0.001
5	0.001
12	0.01
28	0.01
30	1.0
50	0.1
106	0.001
107	0.001
116	0.01
136	0.003
137	0.001
146	0.003
147	0.001
163	0.1

\* 実施例 1 の化合物を意味する (以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)。

- 5 表 4 に示した本発明の化合物は、1 mg/kg 以下の投与量で抗不安作用を示し、特に実施例 1、2、5、106、107、136、137、146 および 147 の化合物は 0.001 ~ 0.003 mg/kg の低用量で抗不安作用を示した。

試験例 3 : イソニアジド誘発間代性けいれんに対する作用試験 (抗けいれん作用)

- 10 イソニアジドは GABA 生合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素を阻害するので、イソニアジドを投与すると脳内 GABA 量の減少に基づく間代性けいれんが誘発される。Auta, J. らの方法 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 649-656 (1993) 参照] に準拠し、試験化合物のイソニアジド誘発間代性けいれんに対する拮抗作用を試験した。この試験では、GABA<sub>A</sub> 受容体機能の間接的或いは直接

的亢進作用を有する多くの薬物、例えば、ジアゼパムに代表されるBZ受容体作用薬、アロプレグナノロンやアロテトラヒドロデオキシコルチコステロン(THDOC)等のニューロステロイド或いはニューロステロイド生成の促進作用を持つBZ $\omega_3$ 受容体作用薬が陽性効果を示すことが知られている。

5 試験には体重22～24gのStd-ddY系雄性マウスを1群6匹用いた。試験化合物の経口投与30分後にイソニアジド(200mg/kg)を皮下投与した。その直後にマウスをプラスチック製ケージに入れ、間代性けいれん発作の発現潜時を90分間観察した。溶媒対照群の発現潜時は約40分であった。

10 試験化合物の拮抗作用効力は、溶媒対照群に比較して発現潜時率を正味25%増加延長させる用量(ED<sub>25</sub>値)として表した。ED<sub>25</sub>値はプロビット法により算出した。結果を表5に示す。

表5

試験化合物	抗けいれん作用
	ED <sub>25</sub> (mg/kg)
106*	100
107	33.0
110	51.0
112	73.6

\* 実施例106の化合物を意味する(以下、それぞれ実施例番号に対応する化合物を意味する)。

#### 15 試験例4：急性毒性

各群10匹のStd-ddY系雄性マウス(体重25～30g)を使用し、実施例1の化合物について実験を行った。0.5%とラガント溶液に懸濁した試験化合物2000mg/kgを経口投与し、投与後7日間にわたり死亡の有無を観察した結果、実施例1の化合物については死亡例はなかった。

20 上記の薬理試験結果から明かなように、式(I)の化合物は、in vitro試験でBZ $\omega_3$ 受容体に対して選択的かつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験において抗不安作用や抗てんかん作用等の優れた薬理作用を示すので、不安関連疾患(神経症、心身症、不安障害、およびその他)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾

患、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。

BZ $\omega$ <sub>3</sub>受容体に対して選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、強い抗不安作用を示す化合物としては、例えば、以下の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

- (1) N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド(実施例1の化合物)
- (2) 8,9-ジヒドロ-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド(実施例2の化合物)
- (3) 8,9-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド(実施例5の化合物)
- (4) N-エチル-8,9-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-8-オキソ-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド(実施例12の化合物)
- (5) 7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例106の化合物)
- (6) 7-エチル-7,8-ジヒドロ-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例107の化合物)
- (7) N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例146の化合物)
- (8) N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-N-メチル-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例136の化合物)
- (9) N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例147の化合物)
- (10) N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-N-メチル-7-メチル-8-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミド(実施例13

## 7の化合物)

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01～50mg/kg/日、好ましくは0.03～5mg/kg/日である。

本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプン、部分アルファ化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO)、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤

や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

また、以下の参考例および実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

#### [再結晶溶媒]

A : エタノール

AN : アセトニトリル

CF : クロロホルム

E : ジエチルエーテル

M : メタノール

IP : イソプロパノール

IPE : ジイソプロピルエーテル

DMF : ジメチルホルムアミド

#### 参考例 1

3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチルの製造

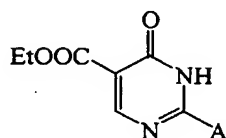
ナトリウムメトキシド16.5gおよび無水エタノール200mlの混合物に、0~5℃でベンズアミジン塩酸塩16gを加えた。0℃で30分間攪拌した後、エトキシメチレンマロン酸ジエチル20gの無水エタノール50ml溶液を同温で滴下した。滴下終了後、室温で30分間攪拌した後、6時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮後、残留物を水に溶かし、0~5℃で攪拌しながら濃塩酸をp

H 4 になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗、ジエチルエーテルで洗浄した後、エタノールで洗浄して目的物 17.5 g を得た。

#### 参考例 2 ～ 10

5 対応する原料化合物を用い、参考例 1 と同様に反応・処理し、表 6 で表される化合物を得た。

表 6



参考例	A
2	Ph-3-Cl
3	Ph-4-Cl
4	Ph-4-F
5	Ph-4-OMe
6	Ph-4-NO <sub>2</sub>
7	Ph-4-Me
8	3-ヒ°リシル
9	2-チエニル
10	3-チエニル

#### 参考例 11

10 3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-2, 6-ジフェニルピリミジン-5-カルボン酸エチルの製造

(1) 20%ナトリウムエトキシドーエタノール溶液 44.9 g、エタノール 200 ml の混合物に室温でベンズアミジン塩酸塩 10.3 g を加えた。同温で 2 時間攪拌した後、ベンザルマロン酸エチル 14.9 g を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に氷水を加え、濃塩酸を pH 4 になるまで滴下した。析出物を濾取・水洗し、粗 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソ-2, 6

15



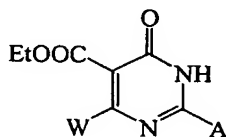
ージフェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル 15.8 gを得た。

(2) 上記生成物 15.5 g、2,3-ジクロロ-2,3-ジシアノ-p-ベンゾキノ  
ン 13.6 g およびエタノール 300 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混  
合物を減圧で濃縮し、水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、  
5 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、残留物にジイソプロピル  
エーテルを加えて析出物を濾取し目的物 10.7 gを得た。

#### 参考例 12～14

10 対応する原料化合物を用い、参考例 11 と同様に反応・処理し、表 7 で表され  
る化合物を得た。

表 7



参考例	W	A
12	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>
13	Ph	Ph-4-CF <sub>3</sub>
14	Ph-4-CF <sub>3</sub>	Ph

#### 15 参考例 15

5-ニトロ-2-フェニル-4(3H)-ピリミジノンの製造

ナトリウムメトキシド 8 g および無水エタノール 100 ml の混合物に 0℃ でベ  
ンズアミジン塩酸塩 11.7 g を加えた。0℃ で 30 分間攪拌した後、ニトロ酢酸  
エチル 10 g および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 10.7 g の  
20 混合物を 3 時間加熱還流し、減圧で濃縮することによって得られる粗 2-(N,N-  
ジメチルアミノメチレン)ニトロ酢酸エチル 14 g の無水エタノール 50 ml 溶液  
を同温で滴下した。滴下終了後、室温で 30 分間攪拌した後、12 時間加熱還流

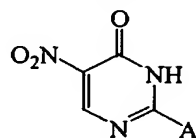
した。反応混合物を減圧で濃縮後、残留物に150mlの水を加え、0℃で攪拌しながら濃塩酸をpH4になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗した後、エタノールから再結晶し目的物7gを得た。

融点 264～266℃

5 参考例 16～18

対応する原料化合物を用い、参考例15と同様に反応・処理し、表8で表される化合物を得た。

表8



参考例	A	融点(℃)	再結晶溶媒
16	Ph-4-Cl	218-221	エタノール
17	Ph-3-CF <sub>3</sub>	143-145	エタノール
18	Ph-4-CF <sub>3</sub>	185-188	メタノール

10

参考例 19

4-クロロ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチルの製造

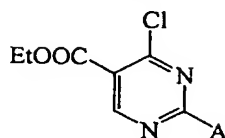
3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル12gおよびオキシ塩化リン22.6gの混合物を90℃で4時間攪拌した。

15 反応混合物を氷水中に加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、析出物を濾取し、水洗して目的物11gを得た。

参考例 20～28

対応する原料化合物を用い、参考例19と同様に反応・処理し、表9で表される化合物を得た。

表9



参考例	A
20	Ph-3-Cl
21	Ph-4-Cl
22	Ph-4-F
23	Ph-4-OMe
24	Ph-4-NO <sub>2</sub>
25	Ph-4-Me
26	3-ヒリジル
27	2-チエニル
28	3-チエニル

参考例 29

4-クロロ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジンの製造

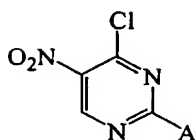
5-ニトロ-2-フェニル-4(3H)-ピリミジノン6gおよびオキシ塩化リン8.5gの混合物を90℃で4時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した後、氷水を加えて攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物5.6gを得た。融点 160～161℃

参考例 30～32

対応する原料化合物を用い、参考例29と同様に反応・処理し、表10で表さ

れる化合物を得た。

表 10



参考例	A	融点(°C)	再結晶溶媒
30	Ph-4-Cl	144-146	イソプロパノール
31	Ph-3-CF <sub>3</sub>	89-90	イソプロパノール
32	Ph-4-CF <sub>3</sub>	77-78	イソプロパノール

#### 5 参考例 33

4,6-ジクロロ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジンの製造

- (1) 20%ナトリウムエトキシド-エタノール溶液150g、ベンズアミジン塩酸塩34.5g、マロン酸ジエチル32gおよびエタノール500mlを用い、参考例11(1)と同様に反応・処理し、粗4,6-ジヒドロキシ-2-フェニルピリミジン31.5gを得た。
- (2) 90%硝酸150mlに上記生成物30gを0~5℃で少しずつ加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取・水洗し、粗4,6-ジヒドロキシ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジン32gを得た。
- (3) 上記生成物8gおよびジメチルアニリン4gの混合物に室温でオキシ塩化リンを滴下した。滴下終了後、3時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、析出物を濾取・水洗し、目的物8.7gを得た。

#### 参考例 34

4-メチルアミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸の製造

- (1) 4-クロロ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル10g、メチルアミン塩酸塩2.8g、トリエチルアミン8.5gおよびイソプロパノール100mlの混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物にクロロ

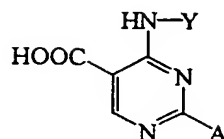
ホルムおよび水を加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して4-メチルアミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル8gを得た。

- 5 (2) 上記生成物8g、1N水酸化ナトリウム水溶液150mlおよびエタノール50mlの混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮後、氷水に溶かし、濃塩酸をpH1になるまで加えた。析出した結晶を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物7.3gを得た。

参考例 35～50

- 10 対応する原料化合物を用い、参考例34と同様に反応・処理し、表11で表される化合物を得た。

表 1 1



参考例	Y	A
3 5	Me	Ph-3-Cl
3 6	Me	Ph-4-Cl
3 7	Me	Ph-4-F
3 8	Me	Ph-4-OMe
3 9	Me	Ph-4-NO <sub>2</sub>
4 0	Me	Ph-4-Me
4 1	Me	3-ヒ°リジ°ル
4 2	Me	2-チエ°ル
4 3	Me	3-チエ°ル
4 4	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph
4 5	-CH <sub>2</sub> CON(Pr) <sub>2</sub>	Ph
4 6	-CH <sub>2</sub> CON(Pr) <sub>2</sub>	Ph-3-Cl
4 7	-CH <sub>2</sub> CON(Pr) <sub>2</sub>	Ph-4-F
4 8	-CH <sub>2</sub> CON(Pr) <sub>2</sub>	Ph-4-OMe
4 9	-CH <sub>2</sub> CON(Pr) <sub>2</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>
5 0	-CH <sub>2</sub> CON(Me)Ph	3-ヒ°リジ°ル

## 参考例 5 1

5

2-フェニル-4-プロピルアミノピリミジン-5-カルボン酸の製造

(1) 3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸  
 エチル 9.8g、トリエチルアミン 10.1g およびジメチルホルムアミド 20ml の  
 混合物に室温で p-トルエンスルホンクロリド 8.4g のジメチルホルムアミド  
 20ml 溶液を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物にプロピルアミン 2.  
 8g のジメチルホルムアミド 20ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応

10

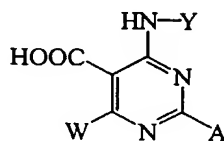
混合物にクロロホルムおよび水を加え、クロロホルム層を分取し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、粗 2-フェニル-4-プロピルアミノピリミジン-5-カルボン酸エチル 11g を得た。

- 5 (2) 上記生成物 11g、1N 水酸化ナトリウム水溶液 100ml およびエタノール 100ml の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、氷水に溶かし、濃塩酸を pH 1 になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物 9.6g を得た。

参考例 52～62

- 10 対応する原料化合物を用い、参考例 51 と同様に反応・処理し、表 12 で表される化合物を得た。

表 12



参考例	W	Y	A
52	H	Et	Ph
53	H	H	Ph
54	Ph	Me	Ph
55	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>
56	Ph	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>
57	H	-CH <sub>2</sub> CON(Me) <sub>2</sub>	Ph
58	H	-CH <sub>2</sub> CON(Et) <sub>2</sub>	Ph
59	H	-CH <sub>2</sub> CON(Bu) <sub>2</sub>	Ph
60	H	-CH <sub>2</sub> CON(Me)Ph	Ph
61	H	-CH <sub>2</sub> CON(Et)Ph	Ph
62	H	-CH <sub>2</sub> CON(Pr)Ph	Ph

参考例 63

4-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイルメチルアミノ)-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸の製造

5 (1) 4-クロロ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル 21g、グリシン 6.6g、トリエチルアミン 17.8g およびエタノール 200ml の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物を水に溶かし、0~5℃で攪拌しながら濃塩酸を pH 4 になるまで滴下した。析出物を濾取し、水洗して粗 N-(5-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-ピリミジニル)グリシン 24g を得た。

10 (2) 上記生成物 6g、N-メチルベンジルアミン 3.6g、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(以下、「BOP 試薬」と称する) 13.3g、トリエチルアミン 3.0g およびジメチルホルムアミド 100ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、粗 4-(N-ベン

15 ジル-N-メチルカルバモイルメチルアミノ)-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸エチル 7.8g を得た。

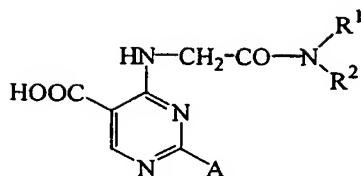
20 (3) 上記生成物 7.8g、1N 水酸化ナトリウム水溶液 100ml およびエタノール 100ml の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、氷水にとかし、濃塩酸を pH 1 になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水洗した後、エタノールで洗浄して目的物 7.0g を得た。

参考例 64~70

25 対応する原料化合物を用い、参考例 63 と同様に反応・処理し、表 13 で表される化合物を得た。



表 1 3



参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
6 4	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-Cl
6 5	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-F
6 6	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-OMe
6 7	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph
6 8	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-Cl
6 9	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-F
7 0	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-OMe
7 1	Me	Bzl-4-F	Ph
7 2	Me	Bzl-3-F	Ph
7 3	Me	Bzl-2-F	Ph
7 4	Me	Bzl-4-Cl	Ph
7 5	Me	Bzl-4-OMe	Ph
7 6	Et	Bzl-4-F	Ph
7 7	Et	Bzl-3-F	Ph
7 8	Et	Bzl-2-F	Ph
7 9	Et	Bzl-4-Cl	Ph
8 0	Et	Bzl-4-OMe	Ph

5 参考例 8 1

4-エチルアミノ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジンの製造

4-クロロ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジン 3 g、エチルアミン塩酸塩 1.6 g、トリエチルアミン 3.9 gおよびイソプロパノール 60 mlの混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物にクロロホルムおよび水を

加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 2.9 g を得た。

融点 136～137℃

5 参考例 82

4-メチルアミノ-5-ニトロ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

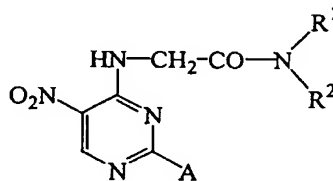
対応する原料化合物を用い、参考例 81 と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

10 融点 170～172℃

参考例 83～92

対応する原料化合物を用い、参考例 81 と同様に反応・処理し、表 14 で表される化合物を得た。

表 14



15

参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融点(℃)	再結晶溶媒
83	Pr	Pr	Ph	142-143	A
84	Pr	Pr	Ph-4-Cl	151-152	A
85	Me	Me	Ph-3-CF <sub>3</sub>	205-207	IP
86	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	225-226	A
87	Me	Ph	Ph	202-204	A
88	Me	Ph-3-Cl	Ph	147-148	A
89	Me	Ph-4-Cl	Ph	157-158	A
90	Me	Ph-4-OMe	Ph	209-210	A
91	Et	Ph	Ph	205-207	A
92	Me	Ph-4-OMe	Ph-4-Cl	172-173	A

参考例 93

6-クロロ-4-メチルアミノ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジンの製造  
対応する原料化合物を用い、参考例81と同様に反応・処理し、目的物を得た。

実施例 1

- 5        N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-  
フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

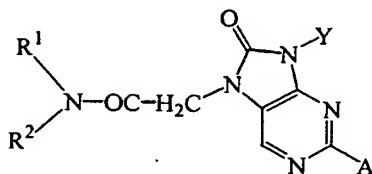
約60%水素化ナトリウム(油性)1.4gおよびジメチルホルムアミド70mlの  
混合物に7,9-ジヒドロ-9-メチル-2-フェニル-8H-プリン-8-オ  
ン7.0gを0~5℃で少しずつ加え、0℃で1時間攪拌した後、同温で2-プロ  
10        モ-N-エチル-N-フェニルアセトアミド8.3gを滴下した。滴下終了後、室  
温で3時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム  
層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノール  
から再結晶して目的物10.3gを得た。

- 15        融点 240~242℃

実施例 2~44

対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、表15および表  
16で表される化合物を得た。

表 1 5

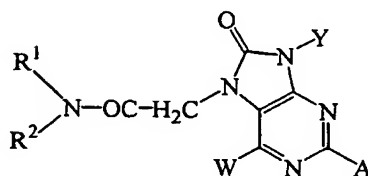


実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	A	融点(°C)	再結晶溶媒
2	Me	Ph	Me	Ph	147-148	IP
3	Me	Ph	Me	Ph-3-Cl	188-189	A
4	Me	Ph	Me	Ph-4-Cl	188-190	A
5	Me	Ph	Me	Ph-4-F	169-170	A
6	Me	Ph	Me	Ph-4-OMe	176-178	A
7	Me	Ph	Me	Ph-4-NO <sub>2</sub>	262-264	A-CF
8	Me	Ph	Et	Ph	160-161	A
9	Et	Ph	H	Ph	281-284	A
10	Et	Ph	Me	Ph-3-Cl	195-196	A
11	Et	Ph	Me	Ph-4-Cl	174-175	A
12	Et	Ph	Me	Ph-4-F	211-212	A
13	Et	Ph	Me	Ph-4-OMe	179-181	A
14	Et	Ph	Me	Ph-4-NO <sub>2</sub>	231-232	A-CF
15	Et	Ph	Me	Ph-4-Me	197-198	A
16	Et	Ph	Et	Ph	165-167	A
17	Et	Ph	Pr	Ph	138-139	A
18	Et	Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph	150-152	A
19	Et	Et	Me	Ph	207-209	A
20	Et	Et	Me	Ph-3-Cl	162-164	A
21	Et	Et	Me	Ph-4-Cl	157-159	A
22	Et	Et	Me	Ph-4-F	124-125	A
23	Et	Et	Me	Ph-4-OMe	137-139	A
24	Et	Et	Me	Ph-4-NO <sub>2</sub>	238-240	A-CF
25	Et	Et	Et	Ph	148-150	A
26	Pr	Pr	Me	Ph	133-134	E

表 1 5 の続き

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	A	融点(°C)	再結晶溶媒
2 7	Pr	Pr	Me	Ph-3-Cl	133-135	A
2 8	Pr	Pr	Me	Ph-4-Cl	149-150	A
2 9	Pr	Pr	Me	Ph-4-F	154-155	A
3 0	Pr	Pr	Me	Ph-4-OMe	120-121	A
3 1	Pr	Pr	Me	Ph-4-NO <sub>2</sub>	186-188	A-CF
3 2	Pr	Pr	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	150-151	A
3 3	Pr	Pr	Et	Ph	134-135	A
3 4	Et	Pr	Me	Ph	150-151	A
3 5	Me	Me	Me	Ph	204-206	A
3 6	Me	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	200-202	A
3 7	Me	Ph	Me	3- <sup>t</sup> -リジ <sup>*</sup> ル	209-211	AN
3 8	Et	Ph	Me	3- <sup>t</sup> -リジ <sup>*</sup> ル	195-196	AN
3 9	Et	Ph	Me	2-チエ <sup>*</sup> ル	236-238	A
4 0	Et	Ph	Me	3-チエ <sup>*</sup> ル	226-228	A

表 1 6



5

実施例	W	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	A	融点(°C)	再結晶溶媒
4 1	Ph	Et	Ph	Me	Ph	185-187	A
4 2	Me	Me	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	217-219	A
4 3	Ph	Me	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	234-235	IP
4 4	Ph-4-CF <sub>3</sub>	Me	Me	Me	Ph	231-233	A

実施例 45

6-クロロ-N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

5 6-クロロ-7,9-ジヒドロ-9-メチル-2-フェニル-8H-プリン-8-オン1.6g、炭酸カリウム1.0gおよびジメチルホルムアミド15mlの混合物に2-クロロ-N-エチル-N-フェニルアセトアミド1.4gを室温に加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取し水洗した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物1.8gを得た。

10 融点 212~213℃

実施例 46

N-エチル-8,9-ジヒドロ-6-メトキシ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

15 実施例45で得られた6-クロロ-N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド0.6g、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液0.3g、メタノール20mlおよび1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン5mlの混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物0.3gを得た。

20 融点 173~175℃

実施例 47

25 N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-6-ジメチルアミノ-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

実施例45で得られた6-クロロ-N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド0.6g、ジメチルアミン塩酸塩0.2g、トリエチルアミン0.4gおよびジメチル

ルホルムアミド20mlの混合物を100℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、ジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物0.34gを得た。

融点 179～181℃

#### 実施例 48

N-ベンジル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

(1) 7,9-ジヒドロ-9-メチル-2-フェニル-8H-プリン-8-オン22.6g、クロル酢酸エチル13.5g、炭酸カリウム15.2gおよびジメチルホルムアミド250mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮して粗エチル 8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-酢酸26gを得た。

(2) 上記生成物26g、1N水酸化ナトリウム水溶液500mlおよびエタノール500mlの混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮した後、残留物に水を加え、濃塩酸をpH1になるまで滴下した。析出物を濾取し水洗した後、エタノールで洗浄して粗8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-酢酸22gを得た。

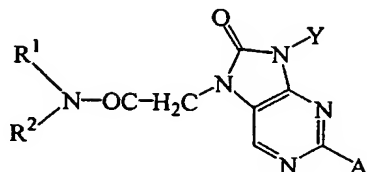
(3) 上記生成物1.1g、メチルベンジルアミン0.7g、BOP試薬2.6g、トリエチルアミン0.6gおよびジメチルホルムアミド30mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物に水およびクロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールおよびジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物1.1gを得た。

融点 160～161℃

実施例 49～65

対応する原料化合物を用い、実施例48と同様に反応・処理し、表17で表される化合物を得た。

表 1 7



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	A	融点(°C)	再結晶溶媒
49	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-Cl	210-211	A
50	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-F	170-171	A
51	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-OMe	205-206	A
52	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph	151-153	A
53	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Pr	Ph	132-134	A
54	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph	112-115	A-IPE
55	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-Cl	184-186	A
56	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-F	155-157	A
57	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-OMe	181-182	A
58	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph	133-134	A-IPE
59	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Pr	Ph	114-116	A
60	Pr	Ph	Me	Ph	221-223	A
61	Pr	Ph	Et	Ph	168-170	A-IPE
62	Bu	Ph	Me	Ph	207-209	A
63	Bu	Bu	Me	Ph	138-139	A
64	Pent	Pent	Me	Ph	91-92	IPE
65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Me	Ph	192-194	A

実施例 66

8,9-ジヒドロ-9-メチル-7-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イルカルボニルメチル)-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン

の製造  
2,6-ジメチルモルホリンを用い、実施例48の(3)と同様に反応・処理し、



アセトニトリルおよびジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物を得た。

融点 160～161℃

実施例 67

5 N-エチル-N-フェニル-2-(8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-イル)プロパンアミドの製造

実施例48の(1)におけるクロル酢酸エチルの代わりに2-クロルプロピオン酸エチルを用い、さらに実施例48の(3)においてはメチルベンジルアミンの代わりにN-エチルアニリンを用い、実施例48と同様に反応・処理し、エタノールから再結晶して目的物を得た。

10 融点 150～151℃

実施例 68

8,9-ジヒドロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

15 (1)実施例48の(2)で得られた8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-酢酸3g、アニリン1.3g、BOP試薬5.1g、トリエチルアミン1.2gおよびジメチルホルムアミド20mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取・水洗し、粗8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド3.5gを得た。

20 (2)約60%水素化ナトリウム(油性)0.3gおよびジメチルホルムアミド30mlの混合物に上記生成物2.5gを0～5℃で少しずつ加え、0℃で1時間攪拌した後、同温で2-ブロモエチルアセテート2.2gを滴下した。滴下終了後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、イソプロパノールから再結晶してN-(2-アセトキシエチル)-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド

25 0.9gを得た。

融点 158～160℃

(3)上記生成物0.9g、炭酸カリウム0.3gおよびメタノール15mlの混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取・水洗し、メタノールおよびアセトニトリルから再結晶して目的物0.05gを得た。

5 融点 231～233℃

実施例 69

N-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロ-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミドの製造

10 (1)実施例48の(2)で得られた8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-酢酸9.1g、メチルアミン塩酸塩3.2g、BOP試薬21.2g、トリエチルアミン9.7gおよびジメチルホルムアミド100mlの混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取・水洗し、粗8,9-ジヒドロ-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド8.1gを得た。

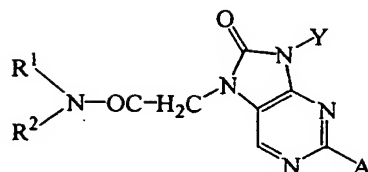
15 (2)約60%水素化ナトリウム(油性)0.2gおよびジメチルホルムアミド30mlの混合物に上記生成物1.2gを0～5℃で少しずつ加え、0℃で1時間攪拌した後、同温で4-フルオロベンジルブロミド1.0gを滴下した。滴下終了後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲル  
20 カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物0.6gを得た。

融点 197～199℃

実施例 70～78

25 対応する原料化合物を用い、実施例69と同様に反応・処理し、表18で表される化合物を得た。

表 18



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	A	融点(℃)	再結晶溶媒
70	Me	Bzl-3-F *	Me	Ph	163-164	A
71	Me	Bzl-2-F	Me	Ph	198-199	A
72	Me	Bzl-4-Cl	Me	Ph	183-184	A
73	Me	Bzl-4-OMe	Me	Ph	174-176	A
74	Et	Bzl-4-F	Me	Ph	166-167	A
75	Et	Bzl-3-F	Me	Ph	144-145	A
76	Et	Bzl-2-F	Me	Ph	164-165	A
77	Et	Bzl-4-Cl	Me	Ph	198-199	A
78	Et	Bzl-4-OMe	Me	Ph	155-156	A

\* 上記表中、Bzl-3-Fは3-フルオロベンジル基を意味する。

#### 実施例 79

5        7,8-ジヒドロ-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

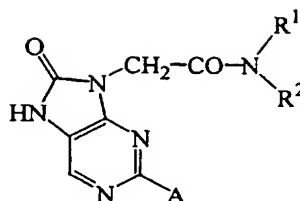
2-フェニル-4-(N,N-ジプロピルカルバモイルメチルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸10gおよびジメチルホルムアミド70mlの混合物に室温でトリエチルアミン2.8gを加え、10分間攪拌した後、同温でジフェニルリン酸アジド7.7gを加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した後、減圧で濃縮した。残留物を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して目的物7gを得た。

融点 190~191℃

#### 実施例 80~96

15        対応する原料化合物を用い、実施例79と同様に反応・処理し、表19で表される化合物を得た。

表 1 9



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融点(℃)	再結晶溶媒
8 0	Pr	Pr	Ph-3-Cl	172-174	A
8 1	Pr	Pr	Ph-4-F	213-215	A
8 2	Pr	Pr	Ph-4-OMe	159-160	A
8 3	Pr	Pr	Ph-4-NO <sub>2</sub>	256-258	A
8 4	Me	Ph	3-ヒリジール	268-270	CF-AN
8 5	Et	Et	Ph	222-224	A-CF
8 6	Me	Me	Ph	>300	A
8 7	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph	261-263	A
8 8	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-Cl	289-290	A
8 9	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-F	286-288	A
9 0	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-OMe	240-241	A
9 1	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph	212-214	A
9 2	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-Cl	264-266	A
9 3	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-F	236-238	A
9 4	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph-4-OMe	216-218	A
9 5	Bu	Bu	Ph	196-198	A-IPE
9 6	Pr	Ph	Ph	258-260	A

## 実施例 9 7

5

2-(4-クロロフェニル)-7,8-ジヒドロ-8-オキソ-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

2-[2-(4-クロロフェニル)-5-ニトロ-4-ピリミジニルアミノ]-N,N-ジプロピルアセトアミド 9g、酸化白金(IV) 1gおよびエタノール 150mlの

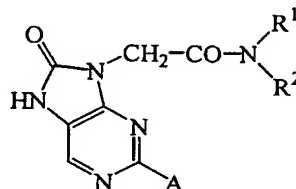
混合物を水素雰囲気下で4時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣に尿素2.1gを加え200℃で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え析出物を濾取し、水洗後、エタノールから再結晶して目的物7gを得た。

5 融点 177～178℃

実施例 98～105

対応する原料化合物を用い、実施例97と同様に反応・処理し、表20で表される化合物を得た。

表 20



10

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融点(℃)	再結晶溶媒
98	Me	Ph	Ph	286-287	M
99	Me	Ph-3-Cl	Ph	234-236	M
100	Me	Ph-4-Cl	Ph	244-246	M
101	Me	Ph-4-OMe	Ph	238-240	A
102	Me	Ph-4-OMe	Ph-4-Cl	277-280	A
103	Et	Ph	Ph	237-238	A
104	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	>300	A
105	Me	Me	Ph-3-CF <sub>3</sub>	254-255	A

実施例 106

7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミドの製造

15

約60%水素化ナトリウム(油性)0.8gおよびジメチルホルムアミド50mlの混合物に実施例79で得られた7,8-ジヒドロ-8-オキソ-2-フェニル-

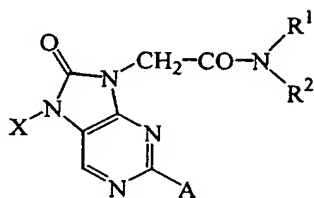
N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド6gを0～5℃で少しずつ加え0℃で1時間攪拌した後、同温でヨウ化メチル2.9gを滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物6gを得た。

融点 156～157℃

実施例 107～172

対応する原料化合物を用い、実施例106と同様に反応・処理し、表21で表される化合物を得た。

表 2 1



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A	融点(℃)	再結晶溶媒
107	Pr	Pr	Et	Ph	98-99	E
108	Pr	Pr	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph	130-131	IP
109*	Pr	Pr	-CONH <sub>2</sub>	Ph	183-185	M
110	Pr	Pr	-CON(Me) <sub>2</sub>	Ph	128-130	E
111	Pr	Pr	Me	Ph-3-Cl	166-167	A
112	Pr	Pr	Me	Ph-4-Cl	135-137	IP
113	Pr	Pr	Me	Ph-4-F	140-141	A
114	Pr	Pr	Me	Ph-4-OMe	157-158	A
115	Pr	Pr	Me	Ph-4-NO <sub>2</sub>	218-219	A
116	Pr	Pr	Et	Ph-4-Cl	158-159	IP

\*: 1/4水和物として得た。

表 2 1 の続き

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A	融点(°C)	再結晶溶媒
1 1 7	Pr	Pr	Et	Ph-4-F	134-136	A
1 1 8	Pr	Pr	Et	Ph-4-OMe	122-123	A
1 1 9	Pr	Pr	Et	Ph-4-NO <sub>2</sub>	179-180	A
1 2 0	Pr	Pr	Pr	Ph	125-127	A-IPE
1 2 1	Pr	Pr	Pr	Ph-4-Cl	107-108	IP
1 2 2	Pr	Pr	Bu	Ph	129-130	A-IPE
1 2 3	Pr	Pr	Pent	Ph	117-118	A-IPE
1 2 4	Et	Et	Me	Ph	204-206	A
1 2 5	Et	Et	Et	Ph	198-200	A
1 2 6	Et	Et	Pr	Ph	141-143	A-IPE
1 2 7	Me	Me	Me	Ph	262-264	A-CF
1 2 8	Me	Me	Et	Ph	187-189	A
1 2 9	Me	Me	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	256-258	A
1 3 0	Me	Me	Et	Ph-4-CF <sub>3</sub>	230-232	A
1 3 1	Me	Me	-CONH <sub>2</sub>	Ph-4-CF <sub>3</sub>	>300	M
1 3 2	Me	Me	Me	Ph-3-CF <sub>3</sub>	209-210	A
1 3 3	Me	Me	Et	Ph-3-CF <sub>3</sub>	173-174	IP
1 3 4	Bu	Bu	Me	Ph	192-193	A
1 3 5	Bu	Bu	Et	Ph	135-136	A-IPE
1 3 6	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph	169-170	A-IPE
1 3 7	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-Cl	241-242	A-CF
1 3 8	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-F	192-193	A
1 3 9	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-OMe	197-199	A
1 4 0	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph	147-149	A-IPE
1 4 1	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph-4-Cl	197-198	A
1 4 2	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph-4-F	174-175	A
1 4 3	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph-4-OMe	161-162	A
1 4 4	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	Pr	Ph	155-157	A
1 4 5	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	-CON(Me) <sub>2</sub>	Ph	195-196	A
1 4 6	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph	163-164	A
1 4 7	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-Cl	172-173	A
1 4 8	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-F	169-170	A
1 4 9	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Me	Ph-4-OMe	157-158	A

表 2 1 の続き

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A	融点(°C)	再結晶 溶媒
1 5 0	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph	134-136	A-IPE
1 5 1	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph-4-Cl	157-158	A
1 5 2	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph-4-F	135-136	A-IPE
1 5 3	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Et	Ph-4-OMe	129-131	IPE
1 5 4	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	Pr	Ph	126-127	A-IPE
1 5 5	Et	-CH <sub>2</sub> Ph	-CON(Me) <sub>2</sub>	Ph	152-153	A-IPE
1 5 6*	Me	Ph	Me	Ph	202-203	A
1 5 7*	Me	Ph	Et	Ph	170-171	A
1 5 8	Me	Ph	Pr	Ph	183-185	A
1 5 9	Me	Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	Ph	194-195	A
1 6 0	Me	Ph	-CON(Me) <sub>2</sub>	Ph	204-205	A
1 6 1	Me	Ph-3-Cl	Et	Ph	205-207	A
1 6 2	Me	Ph-4-Cl	Et	Ph	173-175	A
1 6 3	Me	Ph-4-OMe	Me	Ph	172-174	IP
1 6 4	Me	Ph-4-OMe	Et	Ph	142-144	IP
1 6 5	Me	Ph-4-OMe	Et	Ph-4-Cl	184-186	IP
1 6 6	Et	Ph	Me	Ph	180-181	IP
1 6 7	Et	Ph	Et	Ph	154-155	A
1 6 8	Et	Ph	Pr	Ph	140-142	A
1 6 9	Pr	Ph	Me	Ph	174-176	A
1 7 0	Pr	Ph	Et	Ph	151-152	A
1 7 1	Me	Ph	Me	3-ヒリジル	216-217	AN
1 7 2	Me	Ph	Et	3-ヒリジル	199-200	AN

\*: 1/4水和物として得た。

#### 実施例 1 7 3

5

8, 9-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-9-メチル-N-エチル-  
8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-アセタミドの製造  
対応する原料化合物を用い、実施例 4 8 と同様に反応・処理し、エタノールか



ら再結晶して目的物を得た。

融点 208～209℃

実施例 174

5 8,9-ジヒドロ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-N-エチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-アセタミドの製造

実施例173で得られた8,9-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-9-メチル-N-エチル-8-オキソ-2-フェニル-7H-プリン-7-アセタミド0.83gおよびジクロロメタン10mlの混合物に0℃で1M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液4mlを加え、室温で5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物を濾取、水洗した後、エタノールおよびジイソプロピルエーテルから再結晶して目的物0.38gを得た。

融点 254～256℃

実施例 175

15 N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセタミド塩酸塩の製造

実施例146で得られたN-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセタミド0.8gおよびエタノール15mlの混合物に80℃で30%塩酸エタノール15mlを加え、30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、析出物を濾取し、エタノールで洗淨して目的物0.85gを得た。

融点 169～172℃

実施例 176

25 N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセタミド塩酸塩の製造

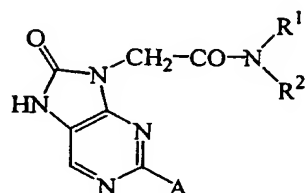
実施例1で得られたN-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセタミドを用い、実施例175と同様に反応・処理し、目的物を得た。

融点 248～249℃

実施例 177～186

対応する原料化合物を用い、実施例79と同様に反応・処理し、表22で表される化合物を得た。

表 2 2



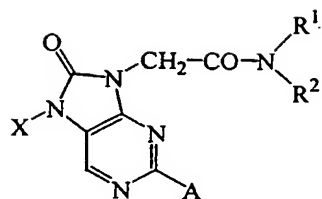
5

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	融点(℃)	再結晶溶媒
177	Me	Bzl-4-F	Ph	269-270	A
178	Me	Bzl-3-F	Ph	256-258	A
179	Me	Bzl-2-F	Ph	234-235	A-IPE
180	Me	Bzl-4-Cl	Ph	276-277	A-CF
181	Me	Bzl-4-OMe	Ph	245-246	A-IPE
182	Et	Bzl-4-F	Ph	256-258	A-CF
183	Et	Bzl-3-F	Ph	217-219	A-IPE
184	Et	Bzl-2-F	Ph	200-203	A-IPE
185	Et	Bzl-4-Cl	Ph	234-236	A-CF
186	Et	Bzl-4-OMe	Ph	177-178	A-IPE

実施例 187～206

対応する原料化合物を用い、実施例106と同様に反応・処理し、表23で表される化合物を得た。

表 2 3



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A	融点(°C)	再結晶溶媒
187	Me	Bzl-4-F	Me	Ph	207-208	A
188	Me	Bzl-4-F	Et	Ph	195-196	A-IPE
189	Me	Bzl-3-F	Me	Ph	173-175	A
190	Me	Bzl-3-F	Et	Ph	146-147	A-IPE
191	Me	Bzl-2-F	Me	Ph	164-166	A-IPE
192	Me	Bzl-2-F	Et	Ph	159-161	A-IPE
193	Me	Bzl-4-Cl	Me	Ph	244-245	A-CF
194	Me	Bzl-4-Cl	Et	Ph	203-205	A
195	Me	Bzl-4-OMe	Me	Ph	205-207	A
196	Me	Bzl-4-OMe	Et	Ph	183-185	A-IPE
197	Et	Bzl-4-F	Me	Ph	205-206	A
198	Et	Bzl-4-F	Et	Ph	155-156	A-IPE
199	Et	Bzl-3-F	Me	Ph	173-174	A-IPE
200	Et	Bzl-3-F	Et	Ph	147-148	A-IPE
201	Et	Bzl-2-F	Me	Ph	180-181	A
202	Et	Bzl-2-F	Et	Ph	159-160	A-IPE
203	Et	Bzl-4-Cl	Me	Ph	216-217	A
204	Et	Bzl-4-Cl	Et	Ph	141-142	A-IPE
205	Et	Bzl-4-OMe	Me	Ph	173-175	A
206	Et	Bzl-4-OMe	Et	Ph	153-154	A

以下に、式(II)で表される中間体の実施例を示す。

5

#### 実施例 207

7,9-ジヒドロ-9-メチル-2-フェニル-8H-プリン-8-オンの製

造

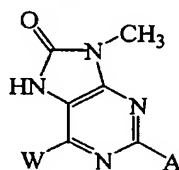
4-メチルアミノ-2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸 7 g およびジメチルホルムアミド 50 ml の混合物に室温でトリエチルアミン 3.1 g を加え、10分間撹拌した後、同温でジフェニルリン酸アジド 8.4 g を加えた。反応混合物を 120℃ で 4 時間撹拌した後、減圧で濃縮した。残留物を氷水中に注ぎ、析出物を濾取し、水洗、エタノールで洗浄後、クロロホルムから再結晶して目的物 5 g を得た。

融点 286～289℃

実施例 208～220

10 対応する原料化合物を用い、実施例 207 と同様に反応・処理し、表 24 で表される化合物を得た。

表 24



実施例	W	A	融点(℃)	再結晶溶媒
208	H	Ph-3-Cl	296-298	CF
209	H	Ph-4-Cl	>300	CF
210	H	Ph-4-F	>300	CF
211	H	Ph-4-OMe	>300	CF
212	H	Ph-4-NO <sub>2</sub>	>300	CF
213	H	Ph-4-Me	283-285	CF
214	H	3-ヒ°リシ°ル	293-294	DMF
215	H	2-チエニル	>300	CF
216	H	3-チエニル	287-288	CF
217	Ph	Ph	>300	CF
218	Ph-4-CF <sub>3</sub>	Ph	>300	M
219	Me	Ph-4-CF <sub>3</sub>	>300	M
220	Ph	Ph-4-CF <sub>3</sub>	>300	M

実施例 221

7,9-ジヒドロ-9-ベンジル-2-フェニル-8H-プリン-8-オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例207と同様に反応・処理して目的物を得た。

融点 286~287℃(クロロホルムから再結晶)

実施例 222

7,9-ジヒドロ-2-フェニル-9-プロピル-8H-プリン-8-オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例207と同様に反応・処理して目的物を得た。

融点 263~264℃(エタノールから再結晶)

実施例 223

9-エチル-7,9-ジヒドロ-2-フェニル-8H-プリン-8-オンの製造

4-エチルアミノ-5-ニトロ-2-フェニルピリミジン2.7g、パラジウム炭素0.3gおよびエタノール50mlの混合物を水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣に尿素1.4gを加え200℃で2時間攪拌した。冷却後、反応混合物に水を加え、得られた析出物を濾取し、水洗後、エタノールで洗浄して目的物2.4gを得た。

融点 268~270℃(クロロホルムから再結晶)

実施例 224

7,9-ジヒドロ-9-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-8H-プリン-8-オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例223と同様に反応・処理し、イソプロパノールから再結晶して目的物を得た。

融点 248~250℃

実施例 225

6-クロロ-7,9-ジヒドロ-9-メチル-2-フェニル-8H-プリン-8-オンの製造

対応する原料化合物を用い、実施例223と同様に反応・処理し、目的物を固形物として得た。

5 製剤例 1 : 錠剤の製造

	・ N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル- N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド . . . . .	1 g
	・ 乳糖 . . . . .	84 g
	・ トウモロコシデンプン . . . . .	30 g
10	・ 結晶セルロース . . . . .	25 g
	・ ヒドロキシプロピルセルロース . . . . .	3 g

上記成分を常法により混和造粒後、軽質無水ケイ酸(0.7g)およびステアリン酸マグネシウム(1.3g)を加えた後、1錠あたり145mgで打錠し、1000錠を製する。

15 製剤例 2 : カプセル剤の製造

	・ N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル- N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド . . . . .	2 g
	・ 乳糖 . . . . .	165 g
	・ トウモロコシデンプン . . . . .	25 g
20	・ ヒドロキシプロピルセルロース . . . . .	3.5 g
	・ 軽質無水ケイ酸 . . . . .	1.8 g
	・ ステアリン酸マグネシウム . . . . .	2.7 g

常法により、上記成分を混合造粒し、顆粒200mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

25 製剤例 3 : 散剤の製造

	・ N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル- N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド . . . . .	10 g
	・ 乳糖 . . . . .	960 g

・ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
・軽質無水ケイ酸	5 g

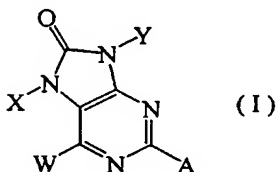
常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

## 5 産業上の利用可能性

10 以上で説明したように、式(I)で表される本発明の化合物およびその製薬学的に許容される酸付加塩は、末梢型  $BZ\omega_3$  受容体に対して選択的でかつ顕著な親和性を示すと共に、動物試験でも抗不安作用等の優れた薬理作用を有するので、不安関連疾患(神経症、心身症、不安障害、およびその他)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬および予防薬として有用である。また、式(II)で表される本発明の化合物は、式(I)においてXが式[Q]で表される基である化合物の中間体として有用である。

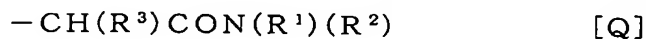
## 請求の範囲

1. 下記式(I)で表される2-アリール-8-オキシジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。



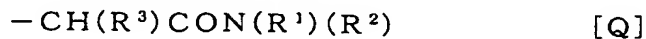
10 [式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基を意味し、

Xは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、カルバモイル基、ジ(低級)アルキルカルバモイル基または下記式[Q]で表される基を意味し、



(式中、 $\text{R}^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、 $\text{R}^2$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味するか、或いは $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は隣接する窒素原子と一緒に1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、 $\text{R}^3$ は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)

25 Yは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

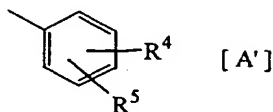




(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前掲に同じものを意味する)

Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。但し、上記式(I)においてXおよびYのいずれか一方は上記式[Q]で表される基であり、他方はそれぞれ式[Q]以外の前掲XおよびYと同じ基である]

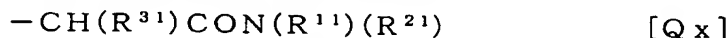
2. Aが下記式[A']



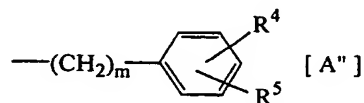
(式中、 $R^4$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味する)

で表される基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である請求項1記載の化合物。

3. (a) Xが下記式[Q<sub>x</sub>]で表される基



[式中、 $R^{11}$ は低級アルキル基を意味し、 $R^{21}$ は低級アルキル基または下記式[A'']

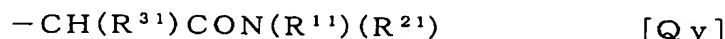


(式中、 $R^4$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基、シアノ基またはニトロ基を意味し、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはヒドロキシ基を意味し、mは0、1または2を意味する)で表される基を意味するか、或いは $R^{11}$ および $R^{21}$ は隣接す

る窒素原子と一緒にあって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、 $R^{31}$ は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する]であり、

5 Yが水素原子または低級アルキル基であるか、或いは

(b) Xが水素原子、低級アルキル基またはカルバモイル基であり、Yが下記式[Qy]で表される基



(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{21}$ および $R^{31}$ は前掲と同じものを意味する)

10 である請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

4. (a) Xが式[Qx]で表される基(式中、 $R^{11}$ がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、 $R^{21}$ がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基

15 であり、 $R^{31}$ は請求の範囲第3項に定義したものと同一)であり、Yが水素原子、メチル基またはエチル基であるか、或いは

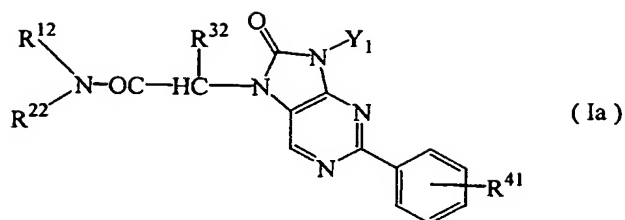
(b) Xが水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、Yは式[Qy]で表される基(式中、 $R^{11}$ がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基であり、 $R^{21}$ がエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたフェニル基、ベンジル基またはハロゲン、メトキシ、トリフルオロメチルもしくはヒドロキシで置換されたベンジル基

20 であり、 $R^{31}$ は請求の範囲第3項に定義したものと同一)である請求の範囲第3項記載の化合物。

25

5. 下記式(Ia)で表される2-アリール-8-オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

73



5

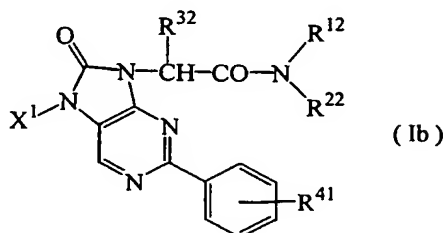
10

(式中、 $R^{12}$ および $R^{22}$ は同一または異なってエチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いは $R^{12}$ はメチル基、エチル基またはプロピル基を、 $R^{22}$ はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、 $R^{32}$ は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、 $Y^1$ は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、 $R^{41}$ は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)

6.  $R^{32}$ が水素原子である請求の範囲第5項記載の化合物。

15

7. 下記式(Ib)で表される2-アリール-8-オキソジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩。



20

25

(式中、 $X^1$ は水素原子、メチル基、エチル基またはプロピル基を意味し、 $R^{12}$ および $R^{22}$ は同一または異なってエチル基、プロピル基またはブチル基を意味するか、或いは $R^{12}$ はメチル基、エチル基またはプロピル基を、 $R^{22}$ はフェニル基、ハロゲノフェニル基、メトキシフェニル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基またはメトキシベンジル基を意味し、 $R^{32}$ は水素原子、メチル基またはエチル基を意味し、 $R^{41}$ は水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基、ニ

トロ基またはトリフルオロメチル基を意味する)

8.  $R^{32}$ が水素原子である請求の範囲第7項記載の化合物。

9. 8,9-ジヒドロ-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、

5      8,9-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-N-メチル-8-オキソ-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、

        N-エチル-8,9-ジヒドロ-2-(4-フルオロフェニル)-9-メチル-8-オキソ-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、

10      7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド、

        7-エチル-7,8-ジヒドロ-8-オキソ-2-フェニル-N,N-ジプロピル-9H-プリン-9-アセトアミド、

        N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド、

15      N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-N-メチル-7-メチル-8-オキソ-2-フェニル-9H-プリン-9-アセトアミド、

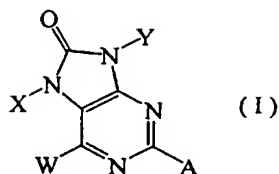
        N-ベンジル-N-エチル-7,8-ジヒドロ-7-メチル-8-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミド、および

20      N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-N-メチル-7-メチル-8-オキソ-2-(4-クロロフェニル)-9H-プリン-9-アセトアミドから選ばれるいずれかの化合物、またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

10. N-エチル-8,9-ジヒドロ-9-メチル-8-オキソ-2-フェニル-N-フェニル-7H-プリン-7-アセトアミド、またはその製薬学的に許容される酸付加塩。

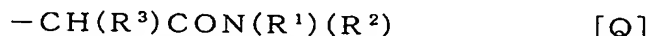
25      11. 後記(a)、(b)、(c)、(d)または(e)で示される方法により、下記式(I)

75



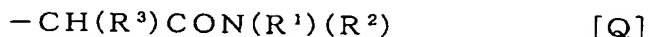
5 [式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基、を意味し、

Xは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、カルバモイル基、ジ  
10 (低級)アルキルカルバモイル基または下記式[Q]で表される基を意味し、



(式中、 $\text{R}^1$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、 $\text{R}^2$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール  
15 基を意味するか、或いは $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は隣接する窒素原子と一緒になって1個または2個の低級アルキル基でそれぞれ置換されてもよいピペリジン環、ピロリジン環、モルホリン環またはピペラジン環を形成していてもよく、 $\text{R}^3$ は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味する)

20 Yは水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基または下記式[Q]で表される基を意味し、

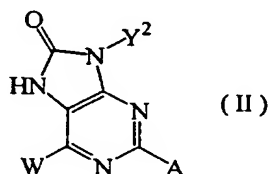


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は前掲に同じものを意味する)

25 Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。但し、上記式(I)においてXおよびYのいずれか一方は上記式[Q]で表される基であり、他方はそれぞれ式[Q]以外の前掲XおよびYと同じ基である]

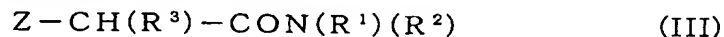
で表される 2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体、またはその製薬学的に許容される酸付加塩を製造する方法：

(a) 式(I)において、Yが水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基である化合物は、下記式(II)



(式中、Y²は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、AおよびWは前掲に同じものを意味する)

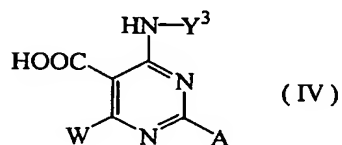
で表される化合物と下記式(III)



(式中、Zは脱離原子または脱離基を意味し、R¹、R²およびR³は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物とを反応させ、

(b) 式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(IV)

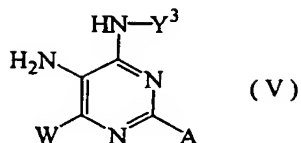


(式中、Y³は前記式[Q]で表される基を意味し、AおよびWは前掲に同じものを意味する)

で表される化合物にアジド化合物を反応させ、

(c) 式(I)において、Xが水素原子であり、Yが式[Q]で表される基である化合物

物は、下記式(V)



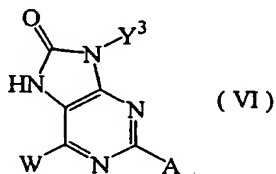
5

(式中、A、WおよびY<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を尿素、カルボニルジイミダゾールまたは炭酸ジエチルと反応させ、

(d)式(I)において、Xが水素原子および式[Q]で表される基以外の基であり、

10 Yが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(VI)



15

(式中、A、WおよびY<sup>3</sup>は前掲に同じものを意味する)

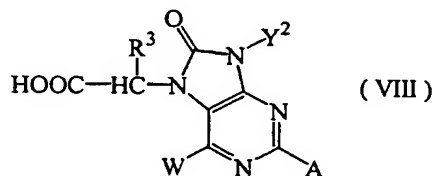
で表される化合物に、下記式(VII)



20 (式中、X<sup>2</sup>は水素原子および前記式[Q]で表される基以外の前記Xと同じ基であり、Zは前掲に同じものを意味する)

で表される化合物を反応させ、或いは

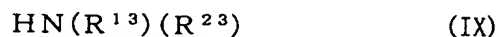
(e)式(I)において、Xが式[Q]で表される基である化合物は、下記式(VIII)



25

(式中、A、R<sup>3</sup>、WおよびY<sup>2</sup>は前掲に同じものを意味する)

で表される化合物またはその反応性誘導体と下記式(IX)



(式中、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{23}$ は水素原子およびそれぞれ前記 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ で定義した同じものを意味する)

- 5      を反応させ、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{23}$ の一方が水素原子である場合には、さらに下記式(X)または(XI)



または



- 10      [式中、 $\text{R}^{24}$ は低級アルキル基、シクロアルキル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、 $\text{R}^{14}$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、Zは前掲に同じものを意味する。但し、 $\text{R}^{13}$ が水素原子の場合には上記式(X)の化合物を反応させ、 $\text{R}^{23}$ が水素原子の場合には上記式(XI)の化合物を反応させるものとする]

- 15      で表される化合物とを反応させ、必要に応じて脱保護し、さらに必要に応じてその製薬学的に許容される酸付加塩に変換する。

- 20      12. 請求の範囲第1項～第10項のいずれか1項に記載の2-アリールー8-オキシジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

13. 請求の範囲第1項～第10項のいずれか1項に記載の2-アリールー8-オキシジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする不安関連疾患治療薬。

- 25      14. 請求の範囲第1項～第10項のいずれか1項に記載の2-アリールー8-オキシジヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩の有効量を神経症、心身症、不安障害などの不安関連疾患の患者に投与する不安関連疾患の治療方法。

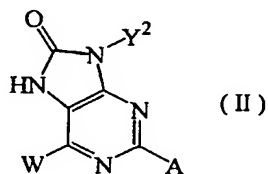
15. 神経症、心身症、不安障害などの不安関連疾患の患者の治療への請求の



範囲第1項～第10項のいずれか1項に記載の2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩の使用。

16. 請求の範囲第1項～第10項のいずれか1項に記載の2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体またはその製薬学的に許容される酸付加塩を有効成分とする抗不安薬。

17. 下記式(II)で表される2-アリール-8-オキシヒドロプリン誘導体。



10

15

[式中、Wは水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノもしくはジ(低級)アルキルアミノ基または非置換もしくは置換フェニル基を意味し、Y²は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル(低級)アルキル基、低級アルケニル基または非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基を意味し、Aは非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する]

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D473/00, A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D473/00-473/40, A61K31/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/01448, A1 (Japan Energy Corp.), 15 January, 1998 (15. 01. 98), Refer to Examples 25, 29, 51 & AU, 9733584, A & NO, 9800908, A & ZA, 9705946, A & EP, 882727, A1	17
X	YONEDA F., et al., "Synthesis of Purines by Cyclization of the Michael-type Adducts from 6- Aminopyrimidines and 4-Phenyl-1,2,4-triazoline- 3,5-dione", J.C.S. Perkin I, (1977) p.2285-2288 Refer to Compound 4c	17
A	KELLEY J.L., et al., "Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 9-(1-Phenylethyl)purines, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, No. 7 (1990) p.1910-1914	1-13, 16, 17
A	JP, 2-32078, A (Sanofi), 1 February, 1990 (01. 02. 90) & EP, 346207, A1 & FR, 2632639, A & US, 4996213, A & DE, 68913365, E	12, 13, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
10 February, 1999 (10. 02. 99)

Date of mailing of the international search report  
23 February, 1999 (23. 02. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05320

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 14 and 15 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05320

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D473/00, A61K31/52

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D473/00~473/40, A61K31/52

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO, 98/01448, A1 (株式会社ジャパンエナジー) 15. 1月. 1998(15. 01. 98) 実施例 25, 29, 51を参照。 &AU, 9733584, A&NO, 9800908, A&ZA, 9705946, A&EP, 882727, A1	17
X	YONEDA F., et al., "Synthesis of Purines by Cyclization of the Michael-type Adducts from 6-Aminopyrimidines and 4-Phenyl- 1,2,4-triazoline-3,5-dione", J. C. S. Perkin I, (1977)p. 2285-2288 化合物 4cを参照。	17
A	KELLEY J. L., et al., "Benzodiazepine Receptor Binding Activity of 9-(1-Phenylethyl)purines, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, No. 7(1990)p. 1910-1914	1-13, 16, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 02. 99

国際調査報告の発送日

23.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

果

4C

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 2-32078, A (ナフィ) 01. 2月. 1990 (01. 02. 90) & EP, 346207, A1 & FR, 2632639, A & US, 4996213, A & DE, 68913365, E	12, 13, 16

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14, 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 14, 15 は、人の治療による処置方法の発明に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。